

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

---

Année 1969.

59

**THÈSE**  
**POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

Diplôme d'Etat

*par*

**Madame Guy PRADELLE, née Josette VIEL**

**Née le 12 Mars 1944, à BOUDES (63)**

*Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1969*

---

**INTÉRÊT BIOLOGIQUE ET CLINIQUE  
DE L'ÉTUDE RHÉOLOGIQUE  
DE L'EXPECTORATION**

Président : M. le Professeur MOLINA

Membres du Jury : M. le Professeur DELAGE

M. le Professeur DUCHENE-MARULLAZ

M. le Professeur GAILLARD

Suppléant : M. AIACHE, Maître de Conférences (Limoges)



UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

---

Année 1969.

# THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

*par*

**Madame Guy PRADELLE, née Josette VIEL**

**Née le 12 Mars 1944, à BOUDES (63)**

*Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1969*

---

## **INTÉRÊT BIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE L'ÉTUDE RHÉOLOGIQUE DE L'EXPECTORATION**

Président : M. le Professeur MOLINA

Membres du Jury : M. le Professeur DELAGE

M. le Professeur DUCHENE-MARULLAZ

M<sup>me</sup> le Professeur GAILLARD

Suppléant : M. AIACHE, Maître de Conférences (del.)

# UNIVERSITE DE CLERMONT

## FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL  
Assesseur : M. COULET

Doyen honoraire : M. CUVELIER  
Directeur honoraire : M. MERLE  
Professeurs honoraires : M<sup>me</sup> BLANQUET — M. BUREAU  
M. POMME — M. WILLEMIN-CLOG

### I — PROFESSEURS TITULAIRES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. Barrier, Clinique Chirurgicale A.<br>Bastide, Chimie Biologie et Pharmacodynamie.<br>Baudon, Clinique Obstétricale.<br>Berger, Chimie Analytique.<br>Bergeron, Pathologie Médicale.<br>Coulet, Botanique et Microbiologie.<br>Cuvelier, Hydrologie et Climatologie.<br>Dastugue, Biochimie Médicale.<br>Dauphin, Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.<br>Delage, Anatomie Pathologique.<br>Febvre, Pharmacie Galénique.<br>Germain, Clinique Chirurgicale B.<br>Gras, Clinique Médicale A.<br>Jacquemot, Technique Chirurgicale.<br>Jallut, Séméiologie Médicale.<br>Lataix, Pathologie Chirurgicale. | MM. Mercier, Anatomie.<br>Meyniel, Biophysique Médicale.<br>Molina, Clinique Pneumo-Phtisiologique.<br>Petit, Médecine Légale et Médecine Sociale.<br>Porot, Clinique Neurologique et Psychiatrique.<br>Pourrat, Matière Médicale.<br>M <sup>lle</sup> Rampon, Thérapeutique.<br>Rouher, Clinique Ophtalmologique.<br>Terrasse, Clinique Médicale B.<br>Thieblot, Physiologie.<br>Thomas, Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.<br>Tronche, Pharmacie Chimique.<br>Turchini, Histologie et Embryologie.<br>Vaurs, Bactériologie et Hygiène. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### II — PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

|                                                                    |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| MM. Alfieri, Biophysique Médicale.<br>Viallet, Electro-Radiologie. | Champeix, Médecine Légale et Médecine du Travail. |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|

### III — PROFESSEURS SANS CHAIRE

|                                                                                                                             |                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M <sup>lle</sup> Chatonier, Chimie Minérale et Minéralogie.<br>MM. Cluzel, Bactériologie.<br>Duchêne-Marullaz, Physiologie. | M <sup>me</sup> Gaillard, Physique Pharmaceutique.<br>MM. Menut, Pédiatrie et Puériculture.<br>Pignide, Médecine Générale. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### IV — MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. Andraud, Toxicologie.<br>Couquelet, Pharmacie Chimique.<br>M <sup>me</sup> Moineau, Médecine Générale et Thérapeutique.<br>M <sup>me</sup> Petit, Chimie Analytique. | M <sup>me</sup> Pourrat, Matière Médicale.<br>MM. Raynaud, Pédiatrie.<br>Venries de Laguillaumie, Anatomie Pathologique. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### V — AGREGES

|                                                                                      |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| MM. Fourrier, Orthopédie.<br>Houdard, Chirurgie Générale.<br>Janny, Neuro-Chirurgie. | Renard, Pneumo-Phtisiologie.<br>Tournilhac, Neurologie et Psychiatrie. |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|

### VI — DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

|                                                                                               |                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| MM. Boucher, Physiologie.<br>Gentou, Biochimie Médicale.<br>Malet, Histologie et Embryologie. | Marcheix, Médecine Générale et Thérapeutique.<br>Plagne, Cancérologie. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération en date du 6 juin 1956).



A MON MARI,

*en gage de notre amour*



A MON FILS VINCENT.

A MES PARENTS.

A MES BEAUX-PARENTS.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MES AMIS.



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLINA

Professeur de Clinique pneumo-physiologique  
Médecin des Hôpitaux  
Chevalier des Palmes Académiques

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier  
le sujet de cette thèse ; vous en avez suivi l'éla-  
boration avec la plus grande sollicitude.*

*Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre res-  
pectueuse et profonde reconnaissance pour l'intérêt  
que vous nous avez toujours porté.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548623\\_0041](https://archive.org/details/IA41548623_0041)

## A NOTRE JURY DE THESE

### MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAGE

Professeur d'Anatomie pathologique  
Biologiste des Hôpitaux  
Chevalier des Palmes Académiques

*Vous nous avez accueilli avec la plus haute bienveillance dans votre service. Durant la réalisation de ce travail nous avons pu apprécier ses qualités scientifiques et humaines.*

*Qu'il soit assuré de notre respectueux dévouement.*

### MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCHENE-MARULLAZ

Professeur de Physiologie  
Directeur de l'Institut de Recherches Cardiológicas de Royat  
Officier des Palmes Académiques

*Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger notre thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profond respect et notre gratitude.*

### MADAME LE PROFESSEUR GAILLARD

Chargée du service de la Chaire de Physique pharmaceutique

*Nous avons été sensible à l'attention bienveillante et à la sympathie qu'elle nous a manifestée.*

*Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici toute notre reconnaissance.*



## A MONSIEUR AIACHE

Docteur en Pharmacie

Maître de conférence délégué à la Faculté de  
Médecine et Pharmacie de Limoges.

*Il nous fait l'honneur d'assister à notre thèse.*

*Qu'il nous soit permis d'exprimer notre profonde  
gratitude pour toutes ses directives et les conseils  
éclairés qu'il nous a prodigués. Qu'il soit assuré  
de notre profond attachement.*



A TOUS NOS MAITRES  
DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
DE CLERMONT-FERRAND

AU DOCTEUR DRAIN MAURICE  
A MADAME LE DOCTEUR DRAIN  
ET A TOUS NOS AMIS DE L'HOPITAL DE ST-RAPHAEL



AUX DOCTEURS J.-C. CHEMINAT, JANINE BRUN  
ET A TOUS NOS AMIS DE L'HOPITAL SABOURIN

A MADAME FLANDIN, LABORANTINE  
ET A TOUT LE PERSONNEL



INTRODUCTION

---

*Première Partie*

ETUDE DE L'EXPECTORATION

*Deuxième Partie*

RHEOLOGIE DE L'EXPECTORATION

*Troisième Partie*

ETUDE PERSONNELLE

*Quatrième Partie*

RESULTATS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE



# INTRODUCTION

---

*De tous temps, l'expectoration est apparue aux cliniciens comme l'un des maîtres symptômes en pathologie respiratoire. Laënnec consacrait déjà une grande importance aux différents aspects des bronchorrhées, dans un but diagnostique, par l'analyse des caractères macroscopiques des crachats.*

*Par la suite l'examen bactériologique et l'examen cytologique de l'expectoration ont pris une place essentielle parmi les méthodes appliquées à la pneumologie.*

*Non satisfaits, les cliniciens souhaiteraient avoir à leur disposition des moyens d'étude capables de leur fournir des indications diagnostiques et thérapeutiques plus précises. Et jusqu'à ces dernières années, les chercheurs se sont heurtés à des difficultés considérables, dues au fait du caractère très hétérogène du matériel à étudier.*

*Les 7<sup>e</sup> Journées d'Actualités pneumophysiologiques de Clermont-Ferrand ont permis une mise au point de la question. L'analyse biochimique des différents composants de l'expectoration effectuée par l'Ecole Lilloise (Havez et coll.) permet d'envisager le rôle des substances biologiquement actives en physiopathologie bronchique, ainsi que le mode d'action des thérapeutiques modifiant les qualités rhéologiques de l'expectoration. D'autre part, l'étude de ces qualités rhéologiques effectuée simultanément par le Professeur Molina et le Professeur Sadoul, au moyen d'un viscomètre à cône-plateau de type courant, a montré un intérêt biologique et clinique considérable.*

*Dans notre étude personnelle, nous nous sommes attachés à définir une méthode d'étude pratique permettant l'appréciation de l'action des médications à visée fluidifiante. Pour ce faire, nous avons effectué des mesures journalières de façon à réaliser une courbe viscosimétrique, en corrélation avec une étude histologique des échantillons.*

*La première partie est consacrée à l'étude physiologique, histologique et biochimique de l'expectoration qui nous permettra de connaître les facteurs contribuant aux qualités rhéologiques du mucus.*

*Dans une deuxième partie, après un rappel physique, nous donnerons une définition rhéologique de l'expectoration, puis nous ferons l'historique des matériels et méthodes de la littérature.*

*Puis notre étude personnelle et nos résultats seront exposés dans une troisième puis une quatrième partie.*

*Première partie*

---

## ETUDE DE L'EXPECTORATION

---

### I. — *RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.*

- A. — Origine de l'expectoration.
- B. — Rôle de la sécrétion bronchique.
- C. — Facteurs modifiant la sécrétion.
- D. — Acquisitions récentes.

### II. — *RAPPEL BIOCHIMIQUE.*

### III. — *RAPPEL HISTOLOGIQUE.*



## I. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Ce que l'on cherche à connaître, ce sont les propriétés rhéologiques du mucus bronchique qui s'adaptent parfaitement aux fonctions d'épuration, d'hydratation de l'air inspiré, ainsi qu'au maintien de l'équilibre hydroélectrolytique local. Mais avant d'étudier le rôle de la sécrétion bronchique, nous devons rappeler quelles sont ses origines et quels sont les facteurs qui la modifient.

### A. — ORIGINE DE L'EXPECTORATION

Policard et Galy (1945), Ameuille et Paley (1947), Brouet et Chrétien (1957) ont décrit les différents éléments sécréteurs bronchiques :

- Eléments mucipares différenciés du revêtement épithélial;
- Glandes bronchiques systématisées;
- Phénomènes vasomoteurs pariétaux;
- Diapédèse cellulaire.

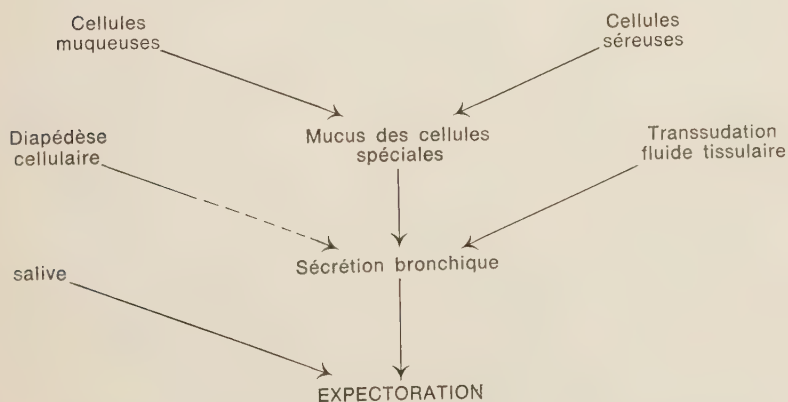


Fig. 1

La sécrétion bronchique comporte deux temps :

*Le premier temps* est représenté par la formation et l'élaboration du mucus stocké dans les cellules près des noyaux sous forme de grains de mucigène.

*Le second temps* est celui de l'expulsion du mucus bronchique hors des cellules vers la lumière bronchique.

Après avoir épuisé ce cycle de sécrétion et d'excrétion, la cellule muqueuse est à nouveau apte à fonctionner. C'est une *sécrétion mérocrine*. La sécrétion muqueuse et séreuse de l'épithélium est complétée par la transudation plasmatique.

La figure 1 résume les différentes origines de l'expectoration.

*Remarque* : La quantité de mucus sécrété chez l'homme n'a pu être mesurée. Chez le chat et le lapin, elle est de 2 c<sup>3</sup> par kilo corporel et par 24 heures. (Perry et Boyd.)

## B. — ROLE DE LA SECRETION BRONCHIQUE

Le rôle physiologique du mucus bronchique est principalement de protéger l'appareil broncho-pulmonaire contre les substances inhalées.

A l'état normal, l'ensemble des voies respiratoires est tapissé d'une mince couche liquide protectrice qui constitue un élément fondamental aussi bien dans la microphysiologie de la surface alvéolaire que dans les mécanismes d'épuration bronchique.

Dans chacun des secteurs de l'appareil broncho-pulmonaire, il apparaît que la nature de ces sécrétions et leurs propriétés physico-chimiques sont adaptées aux rôles très particuliers qui leur sont dévolus :

a. *Au niveau de l'alvéole pulmonaire et dans le secteur bronchio-laire* :

Les propriétés tensioactives des sécrétions sont nécessaires à l'expansion normale du tissu pulmonaire et au maintien de la capacité résiduelle fonctionnelle. Au niveau des bronchioles, cette sécrétion se différencie progressivement pour faire place à l'organisation du film protecteur indispensable à la ciliature bronchique.

b. *Au niveau des grosses bronches* :

On distingue une couche superficielle muqueuse et dense qui se déplace sur une couche fluide, peu visqueuse.

Dans l'ascension progressive des sécrétions vers le pharynx, l'*élément moteur* est la garniture ciliaire qui débute aux bronchioles, l'*élément passif* est représenté par un « tapis muqueux » constitué d'éléments fibrillaires qui en assurent la cohérence et donnent leur efficacité aux battements ciliaires. Les mouvements ciliaires ont été étudiés par Sleight (1966). Les propriétés de viscoélasticité et d'adhérence de cette sécrétion bronchique organisée assurent une épuration efficace des voies aériennes ; épuration démontrée par la quasi-stérilité du mucus des bronches moyennes et des bronchioles chez le sujet normal.

— La viscoélasticité est due à la nature colloïdale du mucus.

— La tension superficielle, responsable de l'adhérence est due au pouvoir hydrophile considérable des mucines bronchiques.

### C. — FACTEURS MODIFIANT LA SECRÉTION BRONCHIQUE

#### 1. — *Facteurs nerveux :*

Il existe deux sécrétions bronchiques fonctionnelles indépendantes mise en évidence par GOCO en 1963 :

##### a. *Origine centrale :*

Une sécrétion est commandée par une innervation d'origine centrale, qui emprunte à la fois les fibres sympathiques et parasympathiques pour aboutir aux *glandes muqueuses* (par excitation du bout central du nerf pneumogastrique ou par injection d'acétylcholine ou de pilocarpine).

##### b. *Origine locale — Réflexes d'axones :*

L'autre sécrétion est réglée par le jeu complexe des excitations locales et des réflexes d'axones ; elle intéresse les *cellules caliciformes* de l'épithélium.

Les stimuli capables de provoquer ces réflexes sont variés et connus depuis longtemps (LECŒUR, 1950) :

##### — Mécaniques :

Frottement (bronchoscopie) ;

Ligature d'une bronche, poussières inhalées.

##### — Physiques :

Refroidissement ;

Humidité et chaleur de l'air inspiré ;

Etat électrique de l'atmosphère et même la saison de l'insolation pour PALEY (1946).

— Chimiques :

Inhalation de vapeurs toxiques.

— Microbiens :

Corps microbiens ou leurs toxines.

— Endogènes :

Certaines azotémies ;

Certains hyperfonctionnements endocriniens, hyperhistaminémie.

En 1956, Dalhamm étudia la sécrétion muqueuse et l'état de l'épithélium respiratoire des rats après exposition aux vapeurs soufrées. Les réactions physiologiques et histologiques déterminées par l'inhalation d'irritants ou de fumées ont été précisées par FALK (1963).

Rylander en 1968 montra que la combinaison de substances diverses telles que poussières et anhydride sulfureux, ou fumée de cigarette et anhydride sulfureux, réduisaient également le transport muqueux.

La sécrétion du mucus bronchique peut évidemment être modifiée par l'infection des voies respiratoires supérieures. Les enquêtes du « Medical Research Council » en Angleterre (1966) concluent que chez un grand nombre de malades, l'infection bactérienne ne joue qu'un rôle minime.

## 2. — Action des agents pharmacodynamiques.

### a. Action hypersécrétoire :

L'acétyl-choline ainsi que l'ensemble des cholinergiques augmentent la quantité de mucus excrétée tant chez l'homme que chez l'animal de laboratoire (Perry et Boyd, 1941, Binet et Bourelrière, 1944).

— La pilocarpine, d'action voisine ne stimule que les glandes bronchiques (Florey, 1932).

— L'histamine détermine également une hypersécrétion par relais vasculaire, plus que neurosécrétoire, pour Brouet et Chrétien (1957).

### b. Action hyposécrétoire :

— L'atropine, les vagolytiques, ergotine, yoimbine, diminuent la sécrétion bronchique mais leur activité se limite aux glandes séreuses.

— Certains produits chimiques inhibent plus ou moins la sécrétion bronchique et sont utilisés en thérapeutique : chlorhydrate d'ammonium, ipéca, iodure de potassium, gaïacol.

## D. — ACQUISITIONS RECENTES

La présence d'enzymes, de kinines, d'immunoglobulines dans la sécrétion bronchique ont permis à Voisin (1968), Havez (1969) d'envisager le rôle de substances biologiquement actives en physiopathologie bronchique.

a. La *kallikreïne* mise en évidence dans la sécrétion bronchique et dans la muqueuse bronchique par Gernez-Rieux et Havez (1966) agit en libérant des kinines, bronchoconstrictrices. Ceci explique l'action des *salicylès* qui inhibent l'action des kinines, et celles des *glycocorticoïdes* qui empêchent la transformation du kallikreinogène en kallikreïne (Voisin 1968).

D'autre part, Muhs (1968) a établi que l'action bronchoconstrictrice de la bradykinine est inhibée par certaines substances contenues dans le mucus bronchique.

b. Le mucus dans les états pathologiques a une résistance moindre aux infections microbiennes. Parmi les composants isolés de la sécrétion bronchique, le *lysosyme* (Burgi, 1965 - 1968 - 1969) et la *transferrine* (Gernez-Rieux, 1963 - Masson, 1969) semblent exercer une action anti-infectieuse non spécifique au niveau de la muqueuse bronchique.

L'intervention des *immunoglobulines G et A* dans la défense de la muqueuse bronchique est bien connue (Voisin, 1968 - Havez, 1969).

D'autre part, il semble que l'activité phagocytaire des cellules leucocytaires et macrophagiques soit altérée par l'hypersécrétion. (Voisin, 1968.)

## II. — RAPPEL BIOCHIMIQUE

Le caractère très hétérogène de l'expectoration fait que l'étude de ses qualités physicochimiques ne peut être envisagée sans une connaissance précise de sa structure biochimique.

C'est de 1896 à 1901 que Muller démontre pour la première fois l'existence dans l'expectoration d'un mucoïde renfermant 20 à 35 % de sucres réducteurs, libérales par hydrolyse acide. Ces travaux ne furent repris qu'en 1944 par Binet et Bourelrière dont l'analyse est la suivante :

- Eau 94 à 95 %;
- Résidu sec 5 à 6 %.

Ce résidu sec est constitué d'éléments minéraux riches en chlore, en sodium, en potassium. On identifie d'autre part dans ce résidu sec des composants organiques constitués de protéines, glucides, lipides et d'acides nucléiques dont l'importance quantitative apparaît essentiellement variable (Potter 1963).

En 1954 Werner identifie parmi les glucides libérés hexoses et fucose, tandis que Springer (1955) montrent que le mucus bronchique est capable d'inhiber les agglutinines A, B, et O.

Depuis cette époque de nombreux auteurs (Bukantz et Berns 1958, Brogan 1959, Whithe et Elmes 1959, Atassi 1962, Gibbons 1963, Biserre 1963, Havez et Cuvelier 1965) se sont attachés à isoler du mélange complexe que constituent les glycoprotéides de ces sécrétions, des « mucroprotéines » ou des « glycoprotéines » spécifiques du tractus respiratoire et dont les variations et les propriétés physico-chimiques pourraient expliquer les caractères particuliers de certaines sécrétions. Les résultats obtenus soulignent soit : la parenté de ces produits avec les « substances de groupes sanguins », soit la présence de « mucines » riches en acide sialique.

En 1965 Havez reconnaît la présence de « mucines sulfatées » dans l'expectoration humaine. En 1967 Havez et Coll étudient une des fractions de l'expectoration, le mucus fibrillaire, par la méthode suivante :

— Les composants solubles de l'expectoration sont débarrassés de l'échantillon par lavage dans trois volumes d'eau distillée (Cuvelier 1962), on obtient après centrifugation trois phases (fig. 2).

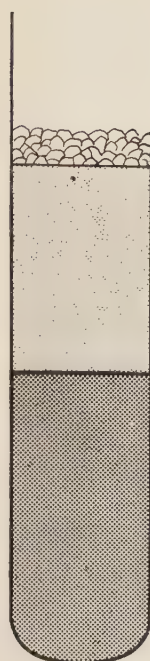
1° La phase superficielle qui s'apparente dans son mode de préparation à l'extraction du « surfactant alvéolaire » à partir des liquides de lavage des voies aériennes.

Elle se caractérise par son aptitude à former une mousse par simple agitation.

2° La phase aqueuse de l'expectoration représente un extrait des composants solubles dans l'eau. C'est la fraction la mieux connue actuellement. Elle renferme :

- protéines et glycoprotéines du sérum sanguin ;
- produits de contamination salivaire ( $\alpha$  amylase) ;
- sérum albumine, orosomucoïde,  $\alpha_1$ -antitrypsine, haptoglobine, sidérophylle, hémopexine,  $\beta_A$ -globuline,  $\alpha_A$ -globulines,  $\alpha_G$ -globulines ;
- quelques produits de dégradation des mucines bronchiques, acides gras, différents enzymes.

Cette étude apporte peu d'information pour le diagnostic et la surveillance thérapeutique d'une bronchopathie au contraire de l'étude de la fraction suivante :



|                   | Protéines      | Glucides       | Lipides             |
|-------------------|----------------|----------------|---------------------|
| Mousse            | +              | ++             | 30 %<br>P.L.        |
| Phase Aqueuse     | <u>60-70 %</u> | 20-30 %        | +<br>A.G.L.<br>P.L. |
| Mucus Fibrillaire | 30-40 %        | <u>50-60 %</u> | ++<br>P.L.          |

Fig. 2. (d'après HAVEZ et Coll. 1968)

Caractéristiques chimiques essentielles des trois phases obtenues par centrifugation d'une expectoration à laquelle sont ajoutés trois volumes d'eau distillée (P.L. = Phospholipides — AGL : Acides gras libres).

3° Phase géliforme insoluble dans l'eau qui reflète directement la sécrétion bronchique : c'est le mucus fibrillaire.

Le mucus ainsi obtenu est soumis à une réduction douce par la cystéine. On libère dans ces conditions des protéines, des glycoprotéines et une fraction d'acides nucléiques d'importance variable. L'électrophorèse en agarose (Gourjon 1967), l'immunoélectrophorèse, la chromatographie sur colonne Sphadex G. 200 (Delahouse 1960, Degand 1964), permettent alors de caractériser :

- les  $\alpha$ -globulines ;
- la transferrine bronchique ;
- la kallicroïne ;
- le lysozyme.

Le groupe des « mucines » représente 65 à 70 % de la préparation

et se sépare par électrophorèse préparative en film liquide à haut voltage, en deux fractions distinctes :

- une fraction de caractère neutre correspondant aux substances de groupes sanguins;
- une fraction de caractère acide renfermant des *sialoglycoprotéines* et des *sulfoglycoprotéines* (séparés par fractionnement au Rivanol).

Cette étude des mucines permet d'entrevoir leur squelette peptidique (Havez 1969).

Les corrélations obtenues par Havez et Coll (1968) entre les données histophysiologiques et les études biochimiques ont été récapitulées sur un schéma (fig. 3).

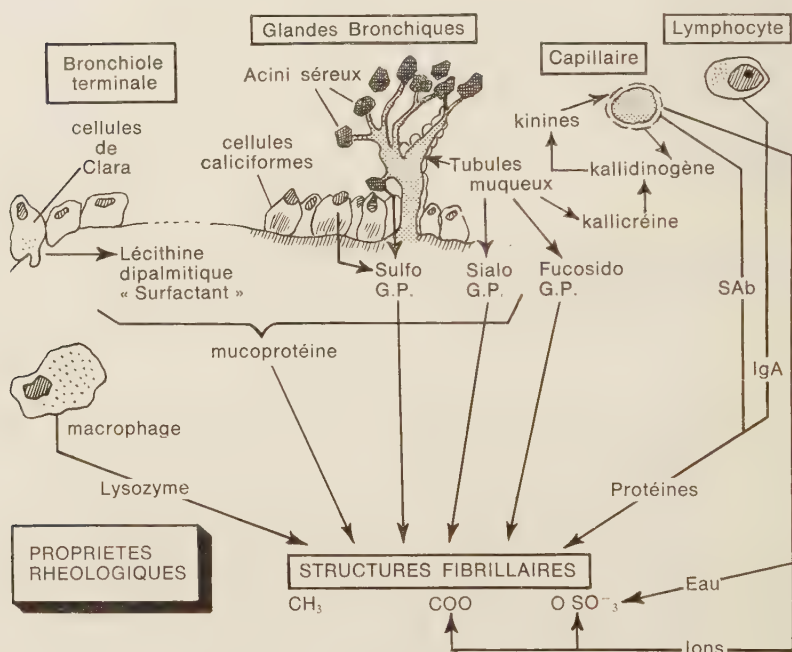


Fig. 3. - (d'après HAVEZ)

Schéma récapitulatif des corrélations obtenues entre les données histophysiologiques et les études biochimiques. L'étude de synthèse des trois groupes principaux de mucines bronchiques : sulfomucine ( $\text{O-SO}_3^-$ ), sialomucine ( $\text{COO}^-$ ) et fucomucine ( $\text{CH}_3$ ) conditionne les propriétés fondamentales du réseau fibrillaire formé et notamment sa capacité d'hydratation, ses propriétés rhéologiques et l'équilibre ionique local.



- leucocytes mono et polynuclés, enserrés dans les mailles du réseau fibrillaire;
- cellules bronchiques, ciliaires, alvéolaires.

Selon l'étage bronchique de prélèvement (bronchoaspiration) la composition en chacun de ces éléments est variable et caractéristique (Delage 1969).

En 1954, les travaux de White et Elmes, en microscopie électronique ont permis la mise en évidence de trois systèmes de fibres,

- fibres mucoprotéiniques;
- fibres mucopolysaccharidiennes;
- fibres désoxyribonucléiques (ADN).

dans les expectorations d'asthmatiques :

Reprenant ces travaux, Burgi en 1965, par des techniques de fluorescence simples parvient à mettre en évidence les fibres d'ADN, puis grâce aux effets métachromatiques, après adjonction de colorants basiques, les fibres de mucopolysaccharides acides (MPS Ac). Il constate :

- La relation directe qui existe entre la viscosité des crachats et leur teneur en fibres d'ADN et de MPS acides.

- Les fibres d'ADN sont modifiées par la désoxyribonucléase in vitro.

- Toujours, in vitro, les fibres de MPS acides sont fragmentées et dissoutes au contact de pneumocoques et un effet identique est constaté avec le Bisolvon. Cette préparation a d'ailleurs la même action in vivo.

- Dans les bronchites chroniques qui contiennent presque toujours des pneumocoques ou autres bactéries, les fibres de MPS acides ne sont pas toujours fragmentées. Il émet alors l'hypothèse d'une inhibition possible du pouvoir lytique des bactéries par les antibiotiques. D'autre part, la viscosité résiduelle pourrait dépendre du troisième système de fibres, *les fibres mucoprotéiniques* (non mises en évidence par une méthode de routine).

Il est à signaler en France, les travaux de Turiaf et Duroux en 1963 qui avec des méthodes classiques de coloration par le mucicarmin et la méthode de Hotchkiss Mac-Manus, chez des sujets atteints d'asthme traités par la cortisone, trouve le mucus moins abondant, moins compact, plus faiblement coloré.

En 1968, Gernez-Rieux et Coll, dans le cadre de leurs recherches sur la structure fibrillaire du mucus bronchique utilisent la coloration par le bleu de toluidine ou par orangé d'acridine à pH 2,0.

Auparavant le réseau fibrillaire est débarrassé de ses composants solubles par lavage. Leurs résultats confirment ceux de Burgi et permettent de distinguer deux types principaux d'expectoration.

1° Expectoration purulente qui contient un réseau épais et abondant de fibres d'ADN et quelques fibres fragmentés de glycoprotéines acides.

2° Expectoration stérile caractérisée par les traînées épaisses de glycoprotéines acides et le faible pourcentage de fibres d'ADN.

Cette étude leur permet d'apprécier l'importance des contaminations bactériennes.

L. Reid depuis 1960 couple méthodes histochimiques avec autoradiographie, culture de tissus, analyse biochimique, en vue de l'étude histophysiologique et histopathologique de l'épithélium bronchique. Burgi (1968-1969) établit des corrélations histochimiques et biochimiques.

Ces travaux nous montrent qu'à l'heure actuelle les études physiologiques, histologiques et biochimiques de l'expectoration sont indissociables.



## RHEOLOGIE DE L'EXPECTORATION

---

### I. — *RAPPEL RHEOLOGIQUE.*

1. — Introduction à la rhéologie.
2. — Notion de corps élastique.
3. — Notion de corps visqueux.
4. — Notion de corps plastique.
5. — Notion de corps Newtonien et non-Newtonien.
6. — Notion de modèles Rhéologiques.
7. — Rhéogrammes.
8. — Unités.

### II. — *DEFINITION RHEOLOGIQUE DE L'EXPECTORATION.*

### III. — *MESURE DES PROPRIETES RHEOLOGIQUES DE L'EXPECTORATION : Historique, Matériel et Méthode.*

Introduction :

1. — Viscosimètre capillaire.
2. — Viscosimètre à chute de bille.
3. — Viscosimètre à plan incliné.
4. — Viscosimètre à lame vibrante.
5. — Seringue viscosimétrique.
6. — Viscosimètres rotatifs :
  - a) divers cylindres coaxiaux, à plateau et à ressort microrhéomètre magnétique.
  - b) à cône plateau.



## I. — RAPPEL RHEOLOGIQUE

### I. — INTRODUCTION A LA RHEOLOGIE

L'étymologie de ce mot est grecque : rhéos, le courant ; logos, la loi.

La rhéologie est une science qui fait appel tantôt aux mathématiques, tantôt à la physique :

C'est la science qui étudie, quel que soit l'état physique de la matière, les relations entre les efforts ou contraintes appliquées à cette matière et les effets concomitants, à savoir les déformations temporaires ou permanentes, voire l'écoulement de cette matière.

Classiquement, il existe seulement trois états de la matière (le solide, le liquide et le gaz), mais pour le rhéologue : solides et liquides sont classés différemment.

Selon Persoz, on distingue :

1. — Les corps dits élastiques.
2. — Les corps dits visqueux.
3. — Les corps dits plastiques.
4. — Les systèmes hétérogènes.

*Expérience de tractage :*

Nous devons d'abord essayer de nous initier à la pratique de cette science. Pour cela, nous allons suivre le Professeur Dolique dans son introduction à l'étude de la Rhéologie.

Il nous rappelle d'abord une expérience d'intérêt fondamental, bien connue par les métallurgistes sous le nom d'*expérience de tractage* :

Une éprouvette (fig. 5) est soumise à une traction vers la droite et la gauche. Ses déformations sont suivies par un dynamomètre enregistreur. Elle peut être définie par sa section  $S$  et par sa longueur  $L$  (fig. 6). Elle subit une déformation, mesurable par l'allongement  $I$  de  $L$  ou la diminution de  $S$ . L'expérience conduit à ce que l'on appelle une courbe de tractage (fig. 7) où l'on porte en abscisses

I

les allongements relatifs (rapport  $\frac{I}{L}$ ) et en ordonnées les valeurs

L

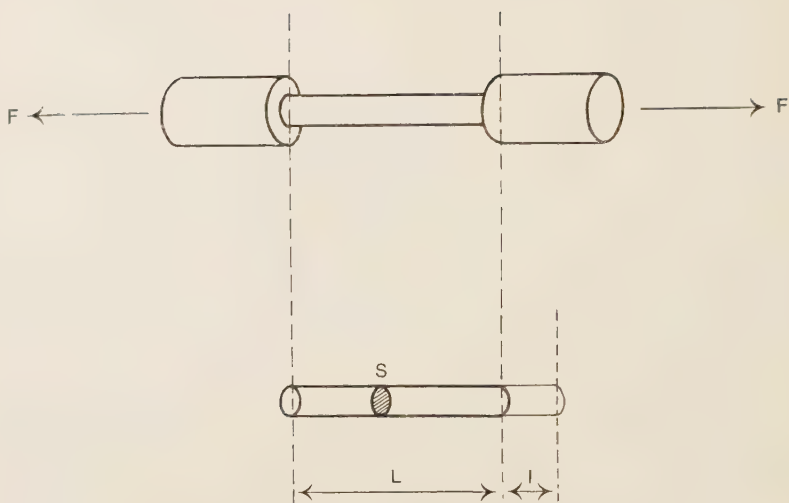


Fig. 5/6. — « Epruvette » pour essai de tractage.

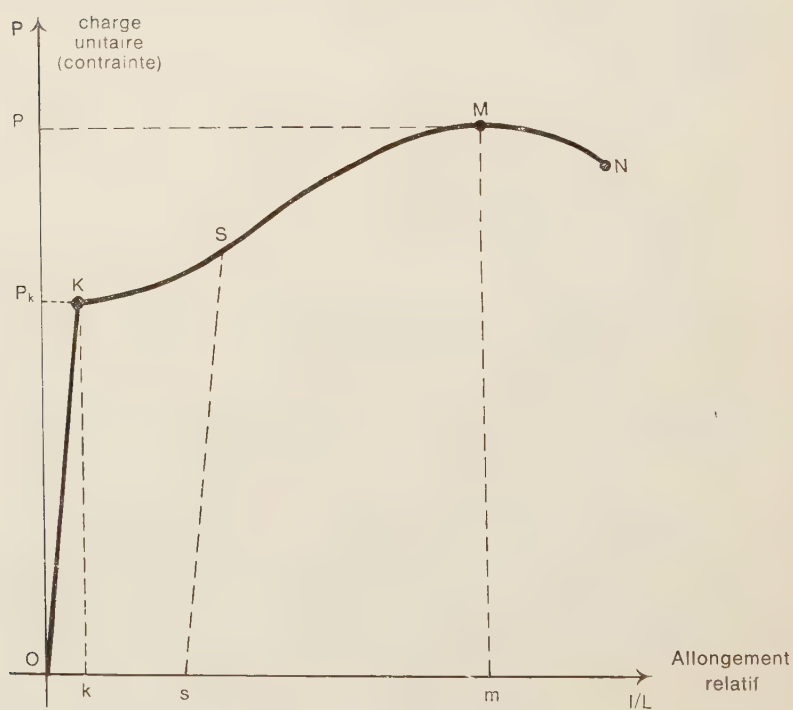


Fig. 7. — Courbe de tractage.

successives du quotient  $P = \frac{F}{S}$  qui se nomme indifféremment : charge unitaire ou contrainte. Les Anglais disent « Stress », les Allemands « Spannung ».

Une remarque est à faire : cette courbe n'est valable que pour une température déterminée.

La courbe comporte trois portions : OK, KM, MN.

1° *La portion initiale OK* correspond à une période de petits allongements : le phénomène présente alors un double caractère :

1. — il est linéaire;
2. — il est réversible.

Cette droite traduit une proportionnalité entre  $P$  la contrainte et  $\frac{I}{L}$  l'allongement relatif :

$$\frac{I}{L} = \zeta p.$$

$$\text{d'où, en posant } E = \frac{1}{\zeta} \text{ on a } p = \frac{1}{\zeta} \cdot \frac{I}{L} = E \cdot \frac{I}{L}$$

Ceci est la loi de Hooke où :

$$\left\{ \begin{array}{l} \zeta = \text{Coefficient d'allongement;} \\ \frac{1}{\zeta} = E = \text{Module de traction ou module de Young.} \end{array} \right.$$

La déformation du solide n'est que temporaire dans ce cas, on dit alors que la *déformation est élastique*.

La charge unitaire  $OP_k$  est la limite de proportionnalité ou limite d'élasticité dans ce domaine de Hooke, c'est-à-dire dans l'ensemble des conditions résumées de O à K.

Le module de traction  $E$  reçoit dans certaines publications les noms équivalents de module d'élasticité ou de coefficient d'élasticité.

2° *La portion KM* correspond à une période dite de grands allongements :

1. Il n'est plus linéaire : les allongements augmentent plus rapidement que tout le long de OK;
2. Il n'est plus réversible.

Supposons par exemple qu'à partir d'un certain moment correspondant au point S entre K et M on fasse disparaître l'effort : on parcourt alors un chemin parallèle à OK mais qui ne repasse pas par le chemin initial. La valeur P étant revenue au zéro, l'éprouvette présente un allongement permanent (Os).

On dit que S est sur la courbe des *déformations permanentes* ou *rémanentes* de l'éprouvette.

### 3° La portion MN :

Les déformations OK et KM sont uniformément réparties sur toute la longueur de l'éprouvette. Ce sont des déformations homogènes. Il n'en est plus de même pour la portion MN; la déformation se localise en une région appelée zone de striction (en général au niveau d'une « paille » ou d'une « soufflure »).

L'éprouvette montre à ce moment-là un étranglement. Sa section devient plus petite, la substance semble vraiment s'écouler, et bientôt se produit la rupture en N.

Le point N est la *limite de résistance* à la traction. On parle aussi de charge de rupture ou charge unitaire maximale.

*En résumé* : L'expérience décrite nous fait connaître quelques notions fondamentales.

- 1° L'existence de déformations élastiques à caractère temporaire (strain);
- 2° L'existence de déformations permanentes (plastic material permanently deformed);
- 3° L'existence d'un phénomène de striction qui n'est pas tellement éloigné de l'écoulement d'un liquide (a flow of liquid) et qui prendra fin lorsque la contrainte (stress) aura atteint sa valeur limite, la charge de rupture.

Cette expérience nous permet donc de concevoir certaines qualités qui autrement seraient de définition mal aisée telles que :

1. La plasticité;
2. La ténacité;
3. La ductibilité.

Cette même expérience attire notre attention sur les modalités de relation entre les sollicitations ou contraintes appliquées à un corps, d'une part et les déformations qui en résultent d'autre part.

## II. — NOTION DE CORPS ELASTIQUE

Elle nous est donnée dans tous les ouvrages de rhéologie par une expérience de glissement simple, au départ d'un prisme (fig. 8) assujéti d'une part à se maintenir fixe sur la base (plan PN) et d'autre part, à subir sur sa face supérieure (plan PM) un effort entraînant le glissement de celle-ci sur les couches de substances sous-jacentes.

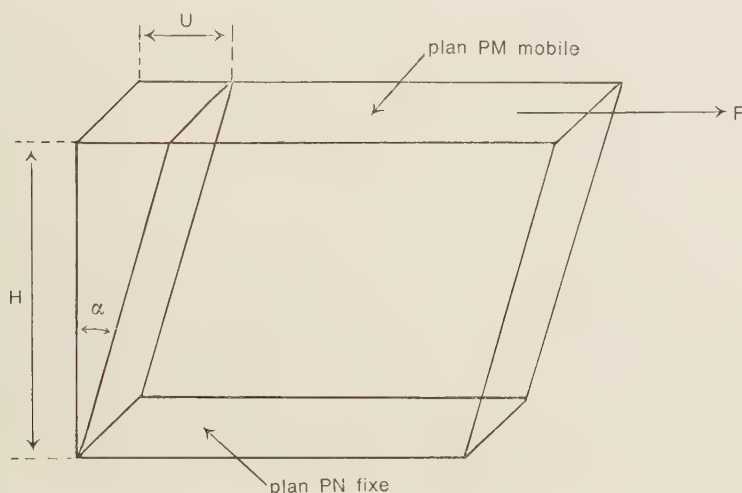


Fig. 8. — Cas d'un prisme solide.

Une force  $F$  est appliquée à la surface  $S$  (du plan PM). Ce qui permet de définir le rapport  $\frac{F}{S}$  qui n'est autre que la *contrainte* définie dans l'expérience initiale. D'autre part, nous voyons une déformation mesurée par l'amplitude  $U$  du glissement (shear) du plan PM. La hauteur du prisme étant  $H$ . Le rapport  $\frac{U}{H} = \operatorname{tg} \alpha = \gamma$  porte en rhéologie le nom de *gradient de déplacement*.

Si le rapport contrainte sur gradient de déplacement est constant (et égal à  $\mu$ ) et si d'autre part, la contrainte s'annulant en fin d'expérience, le prisme reprend sa forme et ses dimensions initiales, on dit que :

— le prisme a subi un glissement élastique;

- le module de rigidité  $\mu = \frac{\tau}{\gamma} = \frac{\text{Contrainte}}{\text{Gradient de déplacement}}$
- le corps considéré est un solide Hookeien, c'est-à-dire à élasticité linéaire.

En effet, dans ce cas, le graphique contrainte — déformation est encore une droite (fig. 9, courbe A).

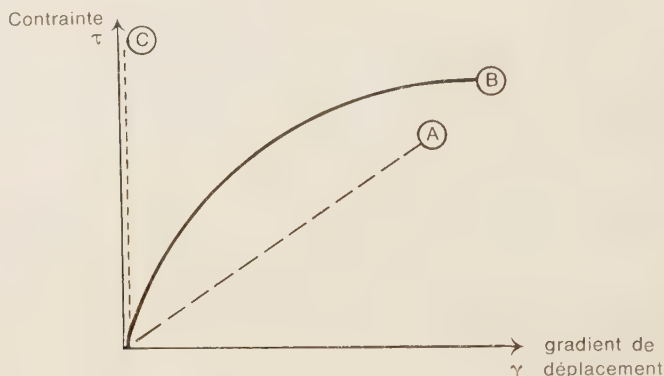


Fig. 9. — Graphique contrainte - déformation de corps élastiques.  
 Courbe A élasticité linéaire.  
 Courbe B solide parfaitement élastique.  
 Courbe C cas particulier du solide parfaitement rigide.

De ces types de graphiques on rapproche le suivant où la relation entre  $\tau$  et  $\gamma$  n'est pas nécessairement linéaire :

La courbe B (fig. 9) correspond à un autre type de solide parfaitement élastique.

Lorsque le gradient de déplacement  $\gamma$  reste nul quelle que soit la contrainte, le corps considéré est un corps parfaitement rigide (solide d'Euclide ou solide indéformable). (fig. 9. Courbe C).

Toujours dans ce groupe des corps élastiques existe un certain solide de Voigt ou solide de Kelvin : c'est un solide pour lequel la contrainte  $\tau$  est égale à la somme de deux termes, le premier proportionnel à la déformation, le second à la *vitesse de la déformation* :

— contrainte  $\tau = k \gamma + k' \gamma'$

où  $\gamma'$  est la dérivée de  $\gamma$  par rapport au temps

$$\text{vitesse } \gamma' = \frac{d\gamma}{dt}$$

.  $k$  est un coefficient constant, et  $k'$  un autre coefficient possédant les dimensions d'une viscosité.

Nous venons de décrire les corps dits élastiques.

Nous allons maintenant aborder la notion de corps visqueux (introduite par le coefficient  $k'$  du solide de Voigt).

### III. — NOTION DE CORPS VISQUEUX

Considérons maintenant à l'inverse des solides précédents, une substance tellement déformable qu'aucune force ne s'oppose à sa déformation.

Ce cas idéal est celui du liquide de Pascal ou liquide parfaitement mobile.

En fait la plupart des corps que nous appelons « des liquides » sont des corps visqueux, c'est-à-dire que, pour les déformer avec une certaine vitesse  $V$ , il faut leur imposer une contrainte  $\tau$  non nulle.

Considérons les plans de glissement d'un corps visqueux (de la même manière que nous avons considéré un prisme solide pour les corps élastiques) (fig. 10).

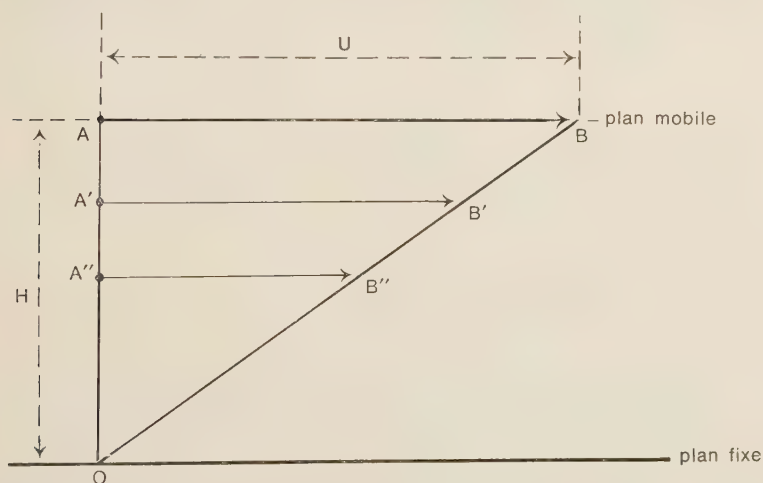


Fig. 10. — Plans de glissement d'un corps visqueux.

Le déplacement du plan mobile vers la droite entraîne en un temps  $t$  les particules à son contact jusqu'à une distance  $AB = U$

de leur point de départ. U. étant ce déplacement, la vitesse de déformation au niveau de AB est la dérivée de U par rapport au temps :

$$\text{vitesse de déformation} = \frac{dU}{dt}$$

Mais à la verticale de A et par effet d'entraînement progressif de couche à couche, un certain déplacement peut être observé : les molécules placées en A' sont déportées en B' de même d'autres placées à un niveau inférieur de A'' à B''.

Si AB, A'B', A''B'' sont parallèles les uns aux autres et s'il s'agit de déplacement non tourbillonnaire, on parle d'un écoulement laminaire ou encore écoulement non turbulent. Les points B', B'', B''' sont alignés sur la droite OB. Un tel liquide est dit parfaitement visqueux ou *liquide newtonien*.

Le gradient de vitesse  $\gamma'$  est le quotient de la déformation AB par la distance H et ensuite par le temps :

$$\begin{aligned} & \frac{U}{H} \\ \text{gradient de vitesse } \gamma' &= \frac{d}{dt} \left( \frac{U}{H} \right) \\ & \text{(velocity gradient)} \end{aligned}$$

Cette relation est à rapprocher du gradient de déplacement ( $\gamma$ ) établi pour le solide Hookeien :

$$\gamma = \frac{U}{H} = \text{tg } \alpha$$

Et de même que nous avons écrit pour les solides :

$$\text{Contrainte : } \tau = \mu \cdot \gamma.$$

$\mu$  étant le coefficient de rigidité, nous pouvons écrire ici :

$$\text{Contrainte : } \tau = \eta \gamma'.$$

$\eta$  étant le coefficient de viscosité.

#### IV. — NOTION DE CORPS PLASTIQUE

Ce sont des corps qui n'accusent une déformation permanente qu'à partir d'un certain seuil de contrainte (yield value). Les métaux en sont un exemple classique.

Un cas particulier des corps plastiques est le corps de Bingham, mieux représenté par une relation contrainte-vitesse de déformation

(fig. 11). Cette courbe fait appel simultanément à la *notion de seuil* et à la *notion de temps* :

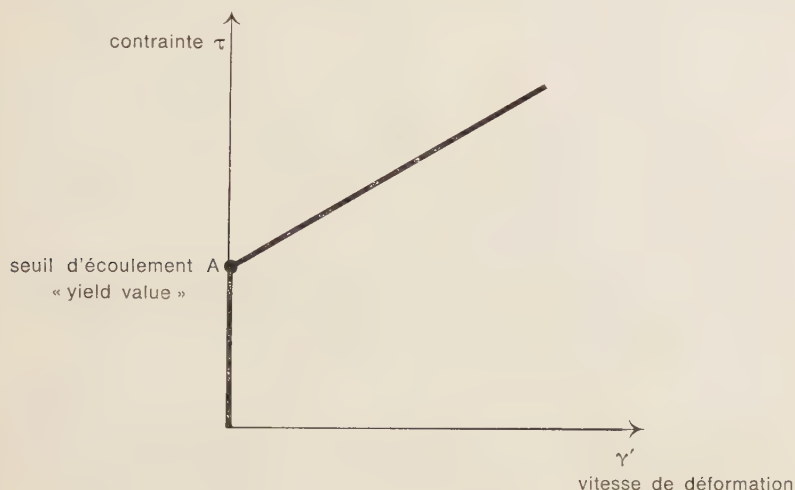


Fig. 11. — Graphique contrainte-déformation du liquide de Maxwell.

— Si la contrainte appliquée est inférieure à A, la déformation demeure nulle.

— Si la contrainte dépasse A, la déformation s'accroît proportionnellement au temps (c'est le cas du liquide de Maxwell), dans le groupe des corps visqueux.

A = seuil d'écoulement (yield value).

Cette notion est très importante car elle s'applique surtout aux systèmes hétérogènes.

## V. — NOTION DE CORPS NEWTONIEN ET NON NEWTONIEN

Un fluide est dit *Newtonien* lorsque sa viscosité est constante, et que sa courbe d'écoulement est une droite passant par l'origine.

Tandis qu'un corps *non newtonien* présente des variations de viscosité en fonction du taux de cisaillement. Les corps pseudoplastiques, dilatants, plastiques en sont des exemples (dont nous étudierons les caractéristiques ultérieurement).

A des taux de cisaillement différents correspond un alignement des particules différentes, dans les systèmes hétérogènes et des forces plus ou moins importantes seront nécessaires pour maintenir

leur mouvement. Les systèmes hétérogènes ont en suspension de grosses molécules, des particules colloïdales, ou tout autre matériel (cristaux, fibres).

## VI. — NOTION DE MODELE RHEOLOGIQUE

(fig. 12)

A. — Modèle rhéologique d'un corps idéal élastique (le solide Hookien), c'est le *ressort à boudin*.

B. — Modèle rhéologique d'un corps idéal visqueux (le liquide newtoniens). C'est un *amortisseur* constitué par un piston perforé, mobile dans un cylindre garni d'une huile newtonienne.

C. — Modèle rhéologique d'un corps hétérogène, le corps visco-élastique.

C'est l'élément de maxwell : (les deux modèles précédents s'ajoutent). Celui-ci stocke l'énergie comme un solide élastique et la dis-

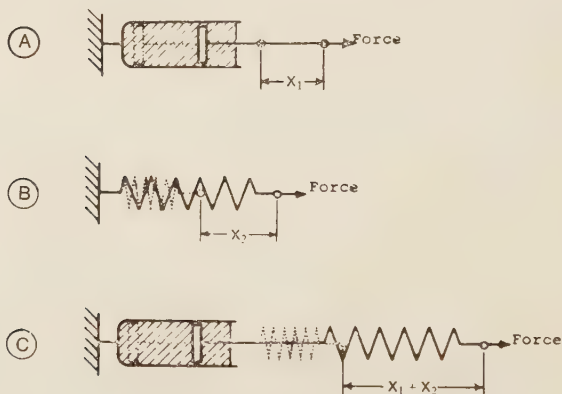


Fig. 12. — Modèles rhéologiques :

- A des corps élastiques = le ressort à boudin.
- B des corps visqueux = un amortisseur.
- C des corps viscoélastiques.

sipe en s'écoulant comme un liquide visqueux (à partir d'un certain seuil de contrainte).

La figure 13 montre l'étirement puis le relâchement d'un tel corps.

## VII. — RHEOGRAMMES

Lorsqu'on étudie le comportement de corps qui s'écoulent, on établit des courbes d'écoulement ou rhéogrammes où :

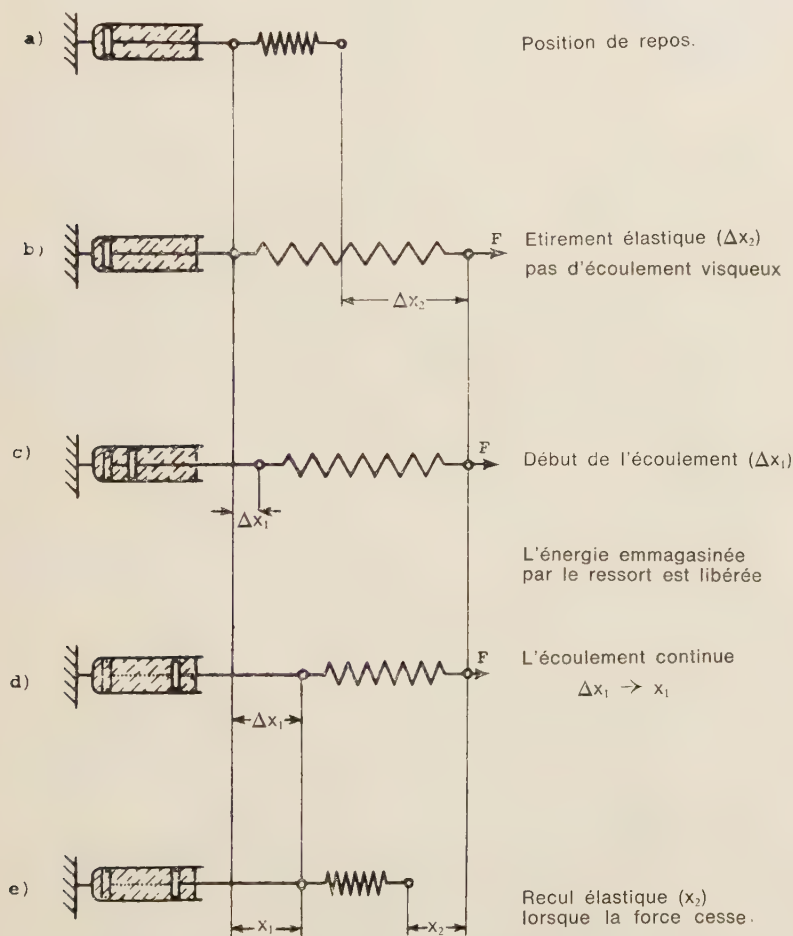


Fig. 13. — Etirement puis relâchement d'un élément de Maxwell.  
(d'après DENTON)

— les contraintes de cisaillement (shear stress) figurent en abscisses ;

— les gradients de vitesse ou taux de cisaillement (rate of shear) figurent en ordonnées.

Comme nous l'avons déjà vu : Newton a démontré que la vitesse d'écoulement laminaire d'un fluide dépend de son coefficient de viscosité et de la contrainte de cisaillement.

Cette loi est exprimée de la façon suivante :

$$\frac{dv}{dx} = \frac{F/S}{\eta}$$

comme  $\gamma' = \frac{dv}{dx}$  et  $\tau = \frac{F}{S}$  on peut écrire :

Taux de cisaillement  $\gamma' = \frac{\tau}{\eta}$   
 (gradient de vitesse)  $\eta$  coefficient de viscosité.

Voici quatre rhéogrammes caractéristiques (fig. 14) obtenus en étudiant, à la température ordinaire, des corps très utilisés en pharmacie galénique ; chacun d'entre eux représentant un type rhéologique particulier.

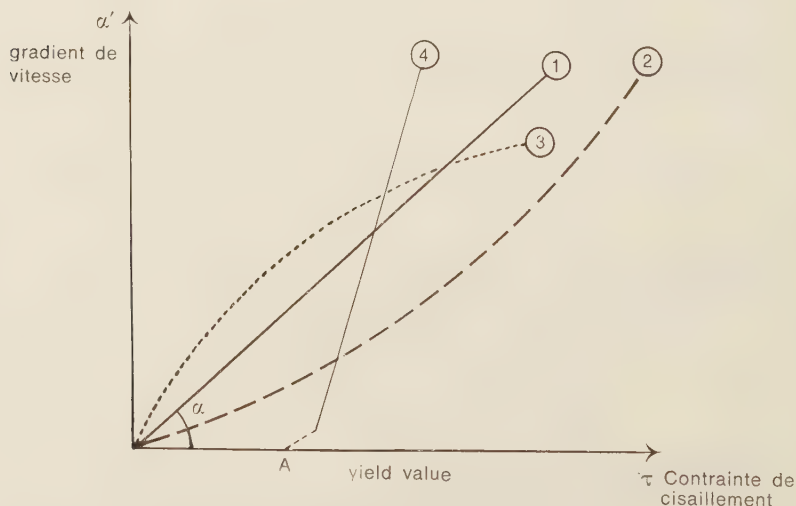


Fig. 14. — Rhéogrammes : (1) fluide Newtonien  
 (2) pseudoplastique  
 (3) dilatant  
 (4) plastique

### COURBE 1.

L'huile de ricin donne une droite qui passe par l'origine.

Le coefficient de viscosité s'exprime :  $\eta = \frac{\tau}{\gamma'} = \cotg \alpha$ .

A une température donnée il possède un coefficient de viscosité indépendant du gradient de vitesse.

Seuls les *fluides newtoniens* donnent une droite qui passe par l'origine et dont l'angle  $\alpha$  est d'autant plus grand que le coefficient de viscosité est plus faible.

Un fluide ou corps Newtonien est aussi appelé fluide *idéal-visqueux*.

### COURBE 2.

Le mucilage de méthylcellulose donne une courbe passant par l'origine.

La viscosité diminue quand la contrainte de cisaillement augmente.

Il appartient à la classe des corps *pseudoplastiques*.  
Ce corps est dit *non Newtonien*.

### COURBE 3.

La pâte d'argile glycinée très fluide donne une courbe qui passe par l'origine mais dont l'interprétation montre que la viscosité augmente lorsque le gradient de vitesse s'élève : De tels corps anormaux présentent le phénomène de dilatance ; *ce sont des corps dilatants*.

### COURBE 4.

Le gel de polyéthylène glycol se différencie des trois autres par le fait que la courbe ne passe pas par l'origine. Il faut attendre le seuil d'écoulement A, lié à une contrainte limite de cisaillement pour qu'il commence à couler (yield value) *c'est un corps plastique*.

### CAS PARTICULIER. Le Corps Thixotrope.

La thixotropie n'est pas à proprement parler un type rhéologique. Elle modifie les propriétés de certains fluides non newtonniens et l'on peut, jusqu'à un certain point considérer les phénomènes thixotropiques comme étant des « maladies » de l'écoulement laminaire. La fig. 15 représente un rhéogramme fourni par un *gel pseudoplastique thixotrope*.

On remarque que les courbes ascendantes puis descendantes, correspondant à des gradients de vitesse croissants puis décroissants ne se superposent pas car elles tracent un cycle d'hystérésis.

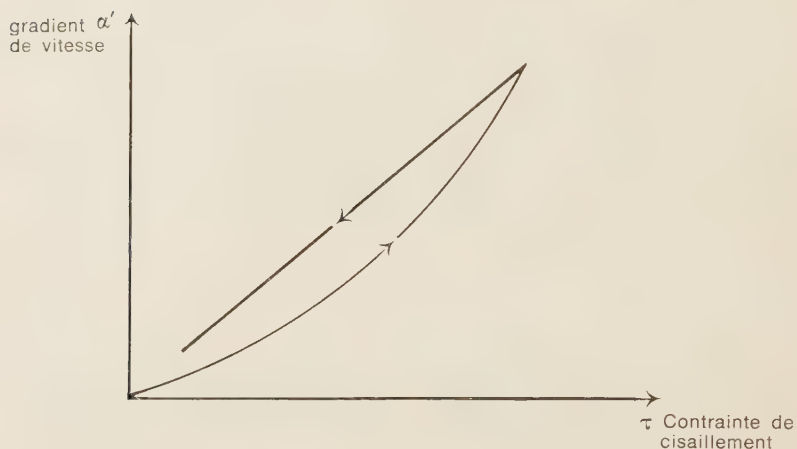


Fig. 15. — Rhéogramme d'un corps thixotrope.

Il y a donc un facteur important et supplémentaire à  $\tau$  et à  $\gamma'$  :

(16). C'est la *durée de la contrainte* représentée sur la figure

La thixotropie peut donc être définie comme étant un état transitoire réversible « gel-sol-gel », imputable à la structure de la matière.

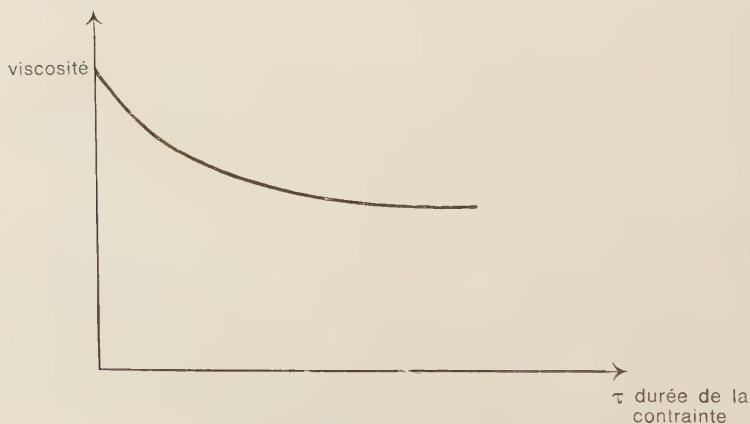


Fig. 16. — Variation de viscosité d'un corps thixotrope en fonction du temps.

De nombreux corps pseudoplastiques, dilatants, surtout plastiques présentent des phénomènes de thixotropie.

## VII. — UNITES

Par définition, dans le système C.G.S., l'unité de viscosité est la poise : c'est la viscosité d'un fluide qui, mis en mouvement par une plaque animée d'une vitesse uniforme (ou taux de cisaillement) de un centimètre par seconde, exerce sur une autre plaque de surface égale à un centimètre carré, située à un centimètre de la première, une force de un dyne.

Les viscosimètres capillaires permettent d'étudier l'écoulement, la dynamique d'un fluide ; ceux du type « chute de bille », la cinétique d'une bille au sein d'un fluide. Les uns et les autres ne permettent de mesurer que la viscosité absolue d'un fluide newtonnien. Elle s'exprime soit en centipoise ou poise ( $= 10^2$  cPs) ou Poiseuille ( $= 10^3$  cPs), unités de *viscosité dynamique* ; soit en centistokes ou stokes ( $= 10^2$  cKs), unités de *viscosité cinétique*.

## II. — DEFINITION RHEOLOGIQUE DE L'EXPECTORATION

Nous avons vu que l'expectoration, émise par la bouche, est un matériel très hétérogène qui rassemble en proportion variable :

- des sécrétions issues des diverses glandes bronchiques ;
- du liquide séreux transsudé au niveau des capillaires de la salive ;
- des éléments cellulaires ;
- et éventuellement du pus et des germes microbiens.

Dans ce milieu, une phase insoluble géliforme, douée de propriétés rhéologiques particulières, le mucus fibrillaire représente le mucus concret qui recouvre à l'état normal une couche fluide et moins épaisse de sécrétion dans laquelle battent les cils *et qui nous intéresse seule*.

Devant la variabilité des constituants de l'expectoration, nous ne serons pas étonnés d'avoir des difficultés à lui donner une définition rhéologique simple.

L'étude faite par Liebermann en 1967 montre qu'elle présente les caractères rhéologiques suivants :

- C'est un corps non Newtonien :  
Sa viscosité change en réponse à une modification du taux de cisaillement ;
- C'est un corps pseudoplastique :  
Sa viscosité décroît avec l'augmentation du taux de cisaillement ;
- C'est un corps thixotrope :  
Sa viscosité, à chaque taux de cisaillement dépend de la durée de la contrainte qu'elle a précédemment supportée (fig. 16).

Si on réalise une courbe d'écoulement en faisant varier le taux de cisaillement par ordre croissant puis décroissant, les deux courbes obtenues forment un cycle hystérésis. Cela veut dire que l'expectoration étant un gel thixotrope, elle va se liquéfier par agitation et redevenir gel au repos.

Un autre auteur Denton (1967) insiste plus particulièrement sur le caractère viscoélastique de l'expectoration qui peut stocker l'énergie comme un solide élastique et la dissiper en s'écoulant comme un corps viscoélastique. D'après Denton, le modèle rhéologique de l'expectoration, hétérogène par définition, est représenté par une série d'éléments de Maxwell (chacun ayant sa vitesse propre de déformation, et si l'un des éléments est plus résistant que les autres, il déterminera presque à lui seul l'extension de tout le système.

Les caractères rhéologiques de l'expectoration nous font entrevoir quelles difficultés ont rencontré les chercheurs pour trouver une méthode permettant d'apprécier la viscosité d'un tel matériel.

### III. — MESURE DES PROPRIETES RHEOLOGIQUES DE L'EXPECTORATION HISTORIQUE, MATERIEL ET METHODE

Déjà Amenemhet, seize siècles avant J.-C., avait signalé l'influence de la température sur la viscosité de l'eau, en tirant des conclusions fort utiles à l'écoulement dans les canalisations.

Plus tard, Newton (dans ses Principia, en 1687) et d'Alembert (au XVIII<sup>e</sup> siècle) en procédant à la détermination des lois physiques de l'écoulement, donnèrent au monde scientifique les premières définitions et bases sérieuses concernant ces derniers. Et ce furent,

en 1840, les travaux du français Poiseuille dont le mérite n'est pas seulement lié à l'énoncé et à la vérification de la loi qui porte son de critères purement subjectifs : facilitation de l'expectoration,

Quant aux cliniciens qui voulaient apprécier les qualités rhéologiques de l'expectoration, pendant longtemps ils n'ont eu d'autres moyens de les apprécier que le simple examen macroscopique. Ils décrivaient et décrivent encore ainsi son aspect :

Visqueux, collant, épais, gluant, glutineux, gommeux.

L'épreuve du « renversement » décrite par Keal en 1969 est un moyen plus efficace d'évaluer la fluidité de l'expectoration : elle consiste à étudier la façon dont s'écoule l'expectoration fraîche dans un récipient.

Degré 1. — Expectoration visqueuse qui adhère étroitement au récipient.

Degré 2. — Expectoration visqueuse qui coule lentement du récipient.

Degré 3. — Expectoration visqueuse coulant du récipient mais en une seule pièce, sans se fragmenter.

Degré 4. — Expectoration liquide coulant facilement mais contenant des particules visqueuses géloïformes.

Un autre moyen consiste à faire sédimenter l'expectoration dans un tube puis à évaluer les quantités relatives de fraction fluide et de fraction épaisse, donnant ainsi un indice de fluidité.

Mais pour le rhéologue, matériel et méthodes se sont succédés et ont été perfectionnés. Nous avons relevé dans la littérature des différentes techniques utilisées jusqu'à ce jour et nous les avons classées en fonction du type d'appareil utilisé.

Nous avons résumé dans des tableaux, pour chaque type d'appareil et par ordre chronologique, les différentes techniques proposées, le traitement préalable de l'expectoration (homogénéisation ou non), le but poursuivi par l'auteur, ainsi que les résultats obtenus selon l'auteur lui-même.

## 1. — *VISCOSIMETRE CAPILLAIRE* (Tableau 1)

Les premières études de la viscosité des sécrétions bronchiques ont employé des méthodes basées sur l'écoulement dans un tube capillaire, tels que le viscosimètre d'Oswald (fig. 17).

TABLEAU 1. — METHODES UTILISANT DES VISCOSIMETRES CAPILAIRES

| MATERIEL<br>UTILISE                       | TRAITEMENT<br>PREALABLE DE<br>L'EXPECTORATION                                        | BUT DE L'AUTEUR                        | RESULTATS<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE)                       |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| CONVENTIONNEL                             |                                                                                      | VISCOSITE                              | VALABLES                      | NEUMANN<br>(1902)                          |
| V. DE JOCHIMS (1927)<br>(DIAMETRE 2,5 mm) | PRELEVEMENT PAR<br>BRONCHO-ASPIRA-<br>TION A 3 NIVEAUX<br>DE L'ARBRE BRON-<br>CHIQUE | VISCOSITE<br>AUX DIFFERENTS<br>NIVEAUX | VALABLES                      | BASCH<br>(1941)                            |
| V. D'OSWALD                               | HOMOGENEISATION                                                                      | VISCOSITE RELATIVE                     | VARIABLES                     | WHITE et ELMES<br>(1958)                   |
| V. D'OSWALD                               | HOMOGENEISATION<br>+ EAU (6 mn)                                                      | VISCOSITE D'UN<br>FLUIDE NEWTONIEN     | VALABLES                      | SIMON<br>(1961)                            |
| CONVENTIONNEL<br>(DIAMETRE 1 mm)          | 0 TRAITEMENT                                                                         | VISCOSITE                              | VALABLES                      | ENGELHORN<br>(1963)                        |
| V. D'OSWALD                               | PRELEVEMENT<br>PAR BRONCHO-<br>ASPIRATION                                            | VISCOSITE                              | VALABLES                      | REAS<br>(1963)                             |
| V. D'OSWALD                               | HOMOGENEISATION<br>+ EAU (6 mn)                                                      | VISCOSITE D'UN<br>FLUIDE NEWTONIEN     | VALABLES                      | BOURGEOIS<br>(1964)                        |
| V. D'OSWALD                               | 0 TRAITEMENT                                                                         | VISCOSITE                              | NON REPRODUCTI-<br>BLES       | JOSSE (1964)<br>(cité par BALDRY,<br>1967) |
| CONVENTIONNEL                             | 0 TRAITEMENT<br>(ECHANTILLON<br>de 8.10 <sup>-4</sup> ml)                            | VISCOELASTICITE                        | VALABLES                      | BARNETT<br>(1969)                          |

*Principe :*

On détermine le temps nécessaire à l'écoulement non turbulent d'un certain volume de liquide à travers un tube capillaire, sous un régime de pression connu, à une température bien précise.

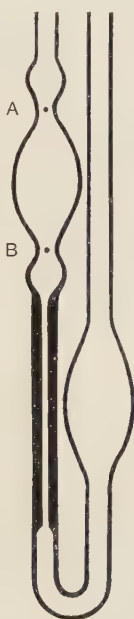


Fig. 17. — Viscosimètre capillaire.

Poiseuille (1840) montra que la viscosité ( $\eta$ ) est fonction du débit ( $Q$ ), de la différence de pression à travers le capillaire ( $\Delta P$ ), du rayon ( $r$ ) et de la longueur du capillaire ( $L$ ).

Ses conclusions furent exprimées dans la loi suivante :

$$\text{viscosité } \eta = \frac{\pi (\Delta P / L) r^4}{8 Q}$$

De tels viscosimètres permettent de déterminer la viscosité des fluides newtoniens, de poids moléculaires peu élevés et ne contenant pas de particules en suspension (pouvant provoquer des phénomènes de turbulence).

TABLEAU 2. — METHODES UTILISANT UN VISCOSIMETRE A CHUTE DE BILLE

| APPAREILLAGE  | TRAITEMENT<br>PREALABLE DE<br>L'EXPECTORATION | BUT DE L'AUTEUR | RESULTATS<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE)                       |
|---------------|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| CONVENTIONNEL | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE       | VALABLES                      | LUCAS<br>(1935)                            |
| CONVENTIONNEL | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE       | NON REPRODUCTI-<br>BLES       | ELMES et WHITE<br>(1953)                   |
| CONVENTIONNEL | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE       | NON REPRODUCTI-<br>BLES       | OSWALD<br>(1954)                           |
| CONVENTIONNEL | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE       | NON REPRODUCTI-<br>BLES       | JOSSE (1957)<br>(cité par BALDRY,<br>1969) |

## 2. — VISCOSIMETRE A CHUTE DE BILLE (Tableau 2).

Le principe de la mesure de tels viscosimètres (fig. 18) repose sur l'étude cinétique d'une bille calibrée qui chute verticalement ou obliquement au sein du liquide à étudier.

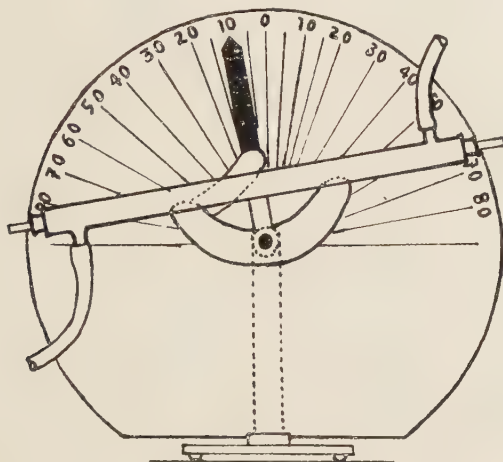


Fig. 18. — Viscosimètre à chute de bille.

Ce type d'appareil a été reconnu sans valeur par la plupart des auteurs qui l'ont utilisé, car la bille suit la ligne de moindre résistance, au sein de l'échantillon.

Dès l'instant où l'on étudie des corps newtoniens, présentant ou non des propriétés thixotropiques, on doit renoncer à employer de simples viscosimètres capillaires ou à chute de bille. Ces derniers peuvent toutefois être adaptés à certaines études rhéologiques : par exemple, si la sphère est fixée à une tige, elle-même reliée à un fléau de balance (viscowaage) ou à un levier (consistomètre) ou si la bille est remplacée par d'autres corps plongeants (Dippy, 1969) dont la forme spéciale permet l'étude des substances anormales.

## 3. — VISCOSIMETRE A PLAN INCLINE (Tableau 3)

Basé sur un principe voisin de celui du viscosimètre à chute de bille (fig. 19), d'autres auteurs ont préféré utiliser le plan incliné. Ils mesurent la vitesse de glissement de l'échantillon entre deux points pour une inclinaison donnée du plan par rapport à l'horizontale (angle  $\alpha$ ) ou par rapport à la verticale (angle  $\beta$ ) et la comparent à celle d'un liquide de référence.



Fig. 19. — Viscosimètre à plan incliné.

Cette technique leur donne une estimation approximative de la consistance de l'expectoration.

#### 4. — *VISCOSIMETRE A LAME VIBRANTE* (Tableau 4)

Il étudie la vitesse d'amortissement d'une lame plongée dans le fluide. Il n'a jamais été utilisé pour l'expectoration car les résultats obtenus ne sont pas reproductibles (fig. 20).

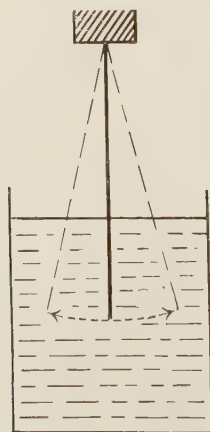


Fig. 20. — Viscosimètre à lame vibrante.

TABLEAU 3. — METHODES UTILISANT DES VISCOSIMETRES A PLAN INCLINE

| APPAREILLAGE                         | TRAITEMENT<br>PREALABLE DE<br>L'EXPECTORATION | BUT DE L'AUTEUR            | RESULTATS<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE) |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| CONSISTOMETRE<br>$\beta = 135^\circ$ | 0 TRAITEMENT                                  | CONSISTANCE                | VALABLES                      | CRAGG<br>(1961)      |
| $\alpha = 8^\circ$                   | 0 TRAITEMENT                                  | CONSISTANCE                | VALABLES                      | CHODOSH<br>(1965)    |
| $\alpha = 8^\circ$                   | 0 TRAITEMENT                                  | ADHESIVITE ET<br>VISCOSITE | VALABLES                      | SABATH<br>(1965)     |

TABLEAU 4. — METHODES UTILISANT DES VISCOSIMETRES A LAMES VIBRANTES

| APPAREILLAGE  | TRAITEMENT<br>PREALABLE DE<br>L'EXPECTORATION | BUT DE L'AUTEUR | RESULTATS<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE) |
|---------------|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------|
| CONVENTIONNEL | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE       | INUTILISABLES                 | ASSELAIN<br>(1966)   |

## 5. — SERINGUE VISCOSIMETRIQUE (Tableau 5)

D'autres auteurs ont pensé utiliser des seringues dans lesquelles ils mesuraient la force nécessaire pour pousser un disque perforé à travers l'échantillon contenu dans le corps de la seringue. Cette force représente la « Yield value » ou seuil d'écoulement, caractéristique de l'échantillon. Cette valeur semble être un moyen pertinent d'évaluer la facilité avec laquelle la sécrétion bronchique sera entraînée par le mouvement des cils vibratils (Sleight, 1966). De cette manière, White et Elmes évaluent la nature obstructive de l'expectoration (fig. 4).

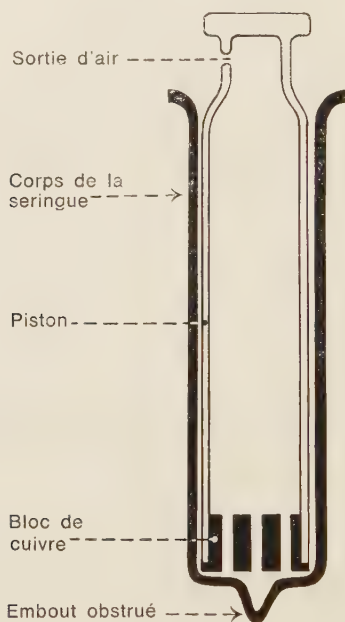


Fig. 21. — Seringue viscosimétrique.

Cette technique fut perfectionnée par Dworkin en 1964 : l'échantillon entier est poussé, sous pression constante à travers une aiguille hypodermique. Il mesure ainsi les variations de consistance.

Bien que ces méthodes soient critiquables (la viscosité diminue quand l'échantillon est soumis à un taux de cisaillement continu, en fonction du temps) cela, n'a pas empêché les auteurs d'être satisfaits de leurs résultats.

TABLEAU 5. — METHODES UTILISANT UNE SERINGUE VISCOSIMETRIQUE

| APPAREILLAGE            | TRAITEMENT<br>PREALABLE DE<br>L'EXPECTORATION | BUT DE L'AUTEUR                           | RESULTATS<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE)                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|
| CONVENTIONNEL           | PAS DE TRAITEMENT                             | « YIELD-VALUE »                           | VALABLES                      | WHITE et ELMES<br>(1960)                                   |
| CONVENTIONNEL           | PAS DE TRAITEMENT                             | « YIELD-VALUE »                           | VALABLES                      | DENTON<br>(1963)                                           |
| MODIFIE                 | PAS DE TRAITEMENT                             | « YIELD-VALUE »                           | TROP VARIABLES                | PARKHOUSE et<br>WHITE (1963)<br>(cité par BALDRY,<br>1967) |
| MODIFIE<br>(+ AIGUILLE) | PAS DE TRAITEMENT                             | CONSISTANCE<br>DE L'ECHANTILLON<br>ENTIER | VALABLES                      | DWORKIN<br>(1964)                                          |
| CONVENTIONNEL           | PAS DE TRAITEMENT                             | CONSISTANCE                               | VALABLES                      | HIRSCH<br>(1965)                                           |
| CONVENTIONNEL           | PAS DE TRAITEMENT                             | « YIELD-VALUE »                           | VALABLES                      | JOSSE (1967)<br>(cité par BALDRY,<br>1967)                 |
| MODIFIE<br>(+ AIGUILLE) | PAS DE TRAITEMENT                             | CONSISTANCE<br>DE L'ECHANTILLON<br>ENTIER | VALABLES                      | JOSSE (1967)<br>(cité par BALDRY,<br>1967)                 |
| MODIFIE<br>(+ AIGUILLE) | PAS DE TRAITEMENT                             | CONSISTANCE<br>DE L'ECHANTILLON<br>ENTIER | VALABLES                      | DULFANO<br>(1969)                                          |

## 6. — VISCOSIMETRES ROTATIFS

Ce type de viscosimètre représente un progrès dans l'étude des fluides complexes.

Le principe est le suivant (principe de Couette) :

« Un moteur synchrone, imprime une rotation uniforme à un mobile plongé ou en contact étroit avec le fluide à étudier. La résistance que lui oppose cette substance soumet le corps de mesure à un couple antagoniste, qui mesuré, exprime directement la viscosité.

Une multitude d'appareils ont été construits, basés sur ce principe : viscosimètre à *cylindre coaxiaux* (fig. 22), à *plateau et à ressort*, à *cône-plateau* (fig. 24), *microrhéomètre* (fig. 23) *magnétique*.



Fig. 22. — Cylindres coaxiaux.

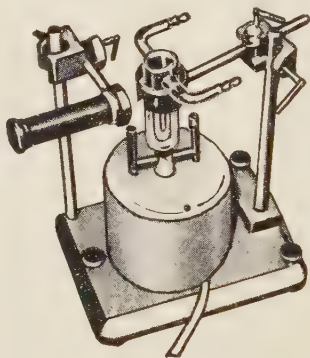


Fig. 23. — Microrhéomètre magnétique.

### a. Viscosimètres rotatifs divers (tableau 6) :

Avec les viscosimètres à *plateau et à ressort* et à *cylindres coaxiaux* (fig. 22) les résultats obtenus n'ont pas été toujours concordants.

D'autre part, les viscosimètres coaxiaux, avec de faibles distances entre cylindres (mieux adaptés à la nature des expectorations) sont non seulement difficiles à construire, mais aussi difficiles à remplir, à nettoyer et à manipuler.

Le *micro-rhéomètre magnétique* (fig. 24) diffère des précédents par le fait que le modèle tournant dans l'échantillon à étudier, est entraîné par un champ magnétique et son temps de rotation est déterminé par un système optique (photo). Avec un appareil semblable, perfectionné par Hwang en 1967 Denton (1968) évalua la viscoélasticité de l'expectoration.

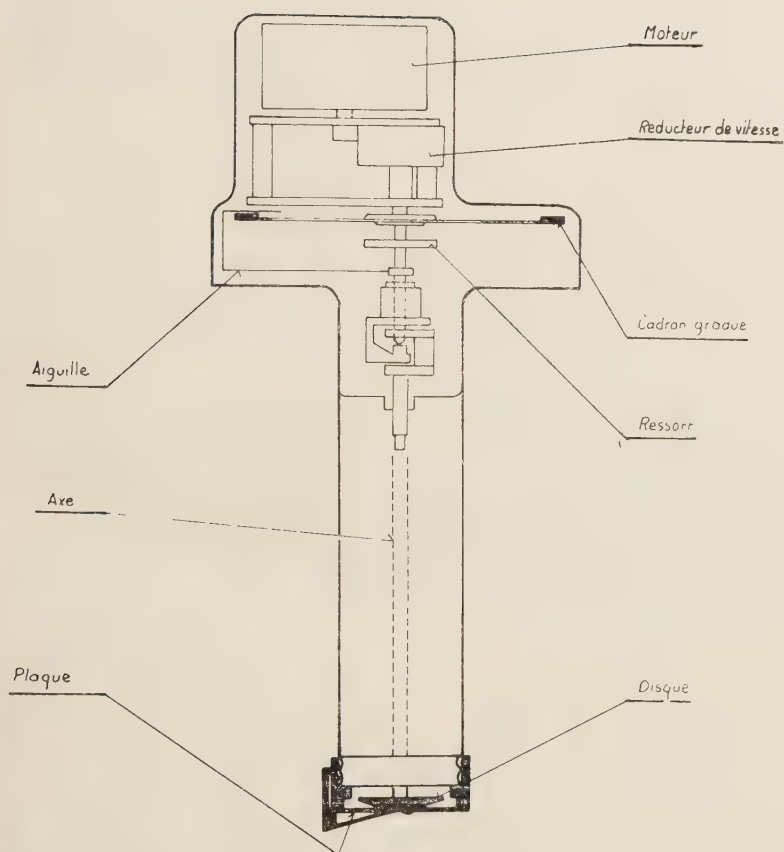


Schéma du Microviscosimètre (BROOKFIELD)

fig. 24

TABLEAU 6. — METHODES UTILISANT DES VISCOSIMETRES ROTATIFS

| APPAREILLAGE                           | TRAITEMENT<br>PREALABLE<br>DE L'EXPECTORATION | BUT DE L'AUTEUR                                      | RESULTATS<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE)                       |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| A PLATEAU ET A<br>RESSORT              | HOMOGENEISATION                               | VISCOSITE D'UN ETAT<br>STABLE. MESURE A<br>1 VITESSE | VALABLES                      | BRUCE et QUINTON<br>(1962)                 |
| A PLATEAU ET A<br>RESSORT              | HOMOGENEISATION                               | VISCOSITE. MESURE A<br>1 VITESSE                     | INCOHERENTS                   | BALDRY<br>(1967)                           |
| A CYLINDRES CO-<br>AXIAUX (HAAKE)      | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE. MESURE A<br>1 VITESSE                     | REPRODUCTIBLES                | BURGI<br>STRESEMAN<br>GOLFARB<br>(1964)    |
| A CYLINDRES CO-<br>AXIAUX (HAAKE)      | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE. MESURE A<br>1 VITESSE                     | REPRODUCTIBLES                | VARE<br>(1965)                             |
| A CYLINDRES CO-<br>AXIAUX (VS060)      | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE. MESURE A<br>1 VITESSE                     | INUTILISABLES                 | JOSSE (1967)<br>(cité par BALDRY<br>1967) |
| A CYLINDRES<br>COAXIAUX<br>(ROTOVISKO) | 0 TRAITEMENT                                  | VISCOSITE                                            | REPRODUCTIBLES                | BRUCE<br>(1968)                            |
| MICRO-RHEOMETRE<br>MAGNETIQUE          | 0 TRAITEMENT                                  | VISCO-ELASTICITE                                     | REPRODUCTIBLES                | HWANG (1967)<br>DENTON (1968)              |

b. Viscosimètres rotatifs à cône-plateau (tableau 7).

En 1955 Blanshard fut le premier à construire un viscosimètre rotatif à cône-plateau et à employer pour mesurer la viscosité de l'expectoration. Par la suite ce type de viscosimètre, fut perfectionné. Le tableau (7) résume les méthodes utilisées. On constate que quel que soit le traitement préalable de l'expectoration les résultats sont sensiblement identiques. Seuls diffèrent le nombre et la valeur des vitesses auxquelles sont réalisées les différentes mesures. Ce qui empêche une comparaison valable des résultats obtenus par tous ces auteurs.

Le viscosimètre Brookfield est le plus utilisé actuellement. Son maniement est simple. Les résultats fournis sont fidèles. D'autre part, il est peu coûteux et d'entretien facile. C'est pourquoi nous l'avons choisi pour notre étude. Son principe de fonctionnement sera exposé dans le chapitre suivant.

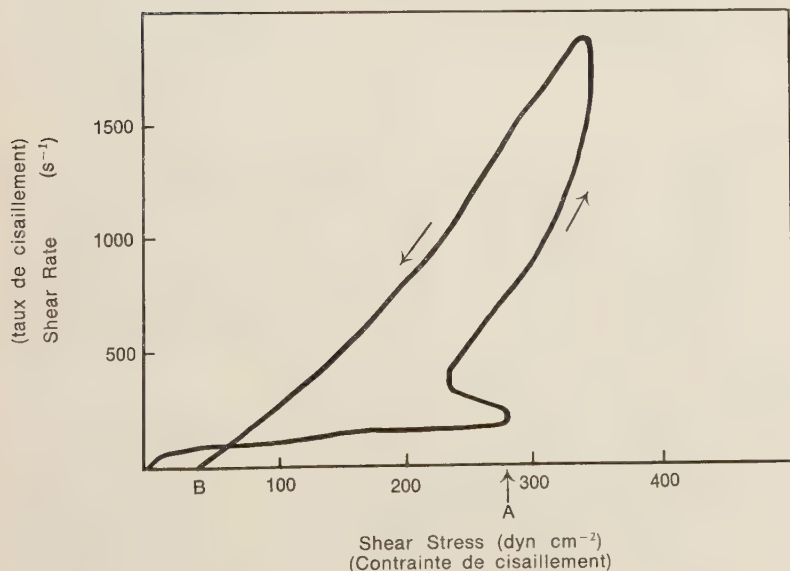


Fig. 25. — Rhéogramme obtenu par enregistrement automatique.

TABLEAU 7. — VISCOSIMETRES A CONE-PLATEAU

| APPAREILLAGE                                                       | TRAITEMENT<br>PREALABLE<br>DE L'EXPECTORATION                 | BUT DE L'AUTEUR                                                 | RESULTAT<br>(SELON L'AUTEUR) | REFERENCE<br>(ANNEE)         |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| A CONE-PLATEAU<br>(BLANSHARD)                                      | 0 TRAITEMENT                                                  | VISCOSITE, MESURE A<br>1 VITESSE                                | REPRODUCTIBLES               | BLANSHARD<br>(1955)          |
| A CONE-PLATEAU<br>(PALMER)                                         | 0 TRAITEMENT                                                  | VISCOSITE, MESURE A<br>1 VITESSE (sur 25 ml)                    | REPRODUCTIBLES               | PALMER<br>FORBES<br>(1957)   |
| A CONE-PLATEAU<br>(PALMER)                                         | 0 TRAITEMENT                                                  | VISCOSITE, MESURE A<br>1 VITESSE                                | NON REPRODUCTI-<br>BLES      | DENTON<br>(1960)             |
| A CONE-PLATEAU<br>(PALMER) + BROS-<br>SES ENTRE CONE<br>ET PLATEAU | 0 TRAITEMENT                                                  | VISCOSITE, MESURE A<br>1 VITESSE                                | REPRODUCTIBLES               | POLGAR<br>(1960)             |
| A CONE-PLATEAU<br>(BROOKFIELD)                                     | 0 TRAITEMENT                                                  | VISCOSITE, MESURE A<br>1 VITESSE                                | VALABLES                     | NICOLAS<br>(1964)            |
| A CONE-PLATEAU<br>(BROOKFIELD)                                     | LAVAGE, CENTRIFUGA-<br>TION, DIALYSE DU<br>MUCUS FIBRILLAIRE  | VISCOSITE RELATIVE,<br>MESURE A 1 VITESSE                       | REPRODUCTIBLES               | HAVEZ<br>(1967)              |
| A CONE-PLATEAU<br>(BROOKFIELD)                                     | 0 TRAITEMENT<br>PRELEVE LE SURNA-<br>GEANT                    | COURBES D'ECOULE-<br>MENT, MESURE A<br>TOUTES LES VITES-<br>SES | REPRODUCTIBLES               | LIEBERMANN<br>(1967)         |
| A CONE-PLATEAU<br>(BROOKFIELD)                                     | LAVAGE, CENTRIFUGA-<br>TION, DIALYSE DU<br>MUCUS FIBRILLAIRE  | VISCOSITE RELATIVE,<br>MESURE A 3 VITES-<br>SES DECCROISSANTES  | REPRODUCTIBLES               | MOLINA<br>(1968)             |
| A CONE-PLATEAU<br>(BROOKFIELD)                                     | LAVAGE, HOMOGENEI-<br>SATION, PRELEVE LE<br>MUCUS FIBRILLAIRE | VISCOSITE RELATIVE,<br>MESURE A 3 VITES-<br>SES CROISSANTES     | REPRODUCTIBLES               | SADOUL<br>(1968)             |
| A CONE-PLATEAU<br>(FERRANTI - SHIR-<br>LEY)                        | 0 TRAITEMENT                                                  | COURBES D'ECOULE-<br>MENT, ENREGISTRE-<br>MENT AUTOMATIQUE      | REPRODUCTIBLES               | DIPPY<br>KEAL-REID<br>(1969) |

Récemment l'appareil de Ferranti-Shirley employé par Dippy, keal, Sadoul, grâce à un enregistrement automatique et à une accélération uniforme du taux de cisaillement a permis de réaliser une courbe d'écoulement (fig. 25) caractéristique, toujours de même forme, quelle que soit l'expectoration et même la préparation des échantillons :

Aux vitesses croissantes, la première partie de la courbe, très plate et linéaire semble correspondre à l'élasticité de l'expectoration. Puis on note un recul pour une certaine contrainte de cisaillement, appelée contrainte critique, caractéristique d'un même échantillon. Le point (A) correspond à la « Yield value » (statique pour Dippy) qui la distingue de la « yield value » dynamique : point (B) - Sadoul et M<sup>me</sup> Puchelle l'expliquent par une modification de la structure du mucus fibrillaire.

Puis la courbe remonte, l'écoulement commence. La viscosité décroît avec l'augmentation du taux de cisaillement montrant la nature pseudoplastique de l'échantillon.

Aux vitesses décroissantes, la courbe obtenue ne se superpose pas à la précédente, réalisant un cycle hystérésis, montrant les propriétés thixotropiques de l'expectoration.

Donc, cet appareil est utile pour réaliser une étude complète des qualités rhéologiques de l'expectoration, mais il semble qu'il ne soit pas possible de généraliser son emploi comme méthode courante d'investigation en pneumologie, car il est coûteux.



### TROISIEME PARTIE

---

## ETUDE PERSONNELLE

---

#### I — *NOTRE METHODE D'ETUDE*

- A — Méthode générale d'étude.
- B — Etude viscométrique :
  - a. Appareil de mesure;
  - b. Méthode de mesure.
- C — Etude histologique :
  - a. Préparation des lames;
  - b. Technique de coloration.

#### II — *LES THERAPEUTIQUES MODIFIANT L'EXPECTORATION*

- A — Mécanisme d'action.
- B — Inconvénients et avantages.
- C — Thérapeutiques utilisées.



## I. — NOTRE METHODE D'ETUDE

### A. — METHODE GENERALE D'ETUDE :

Notre étude personnelle a été réalisée dans un service de pneumophysiologie, celui du Professeur Molina, à l'hôpital Sabourin (Clermont-Ferrand).

Pendant 18 mois environ, toutes les fois qu'un malade du service émettait une quantité d'expectoration supérieure ou égale à 10 cm<sup>3</sup> une étude viscosimétrique était pratiquée, et poursuivie pendant toute la durée de son hospitalisation (en moyenne 20 jours).

Ainsi 3 000 échantillons ont été collectés, 9 000 déterminations viscométriques ont été effectuées et 255 lames ont été interprétées en vue d'une étude histologique corrélatrice.

Chez 165 malades, nous avons obtenu des résultats utilisables :

- 60 bronchites chroniques;
- 14 dilatations des bronches;
- 42 asthmes;
- 20 bronchopneumopathies chroniques (silicoses, tuberculoses);
- 25 bronchopneumopathies aiguës;
- 14 cancers.

Parmi ces malades, certains ont été soumis uniquement à un traitement fluidifiant; chez d'autres étaient associés corticothérapie, antibiothérapie, bronchodilatateurs, vaccinothérapie, drainage de posture, kinésithérapie respiratoire.

Pour chaque malade, nous avons établi une fiche comprenant des données chimiques et des données biologiques :

### I. — ETUDE CLINIQUE

— ETIOLOGIE (Sexe, Age, Profession, Tabagisme).

— SIGNES FONCTIONNELS :

Dyspnée;

Toux;  
Facilité d'expectoration.

— SIGNES PHYSIQUES AUSCULTATOIRES.

— SIGNES RADIOLOGIQUES.

— ETUDE FONCTIONNELLE :

Spirométrie;  
Gaz du sang;  
DLCO;  
Peak Flow Meter.

— SCINTIGRAPHIE.

— PARFOIS : BRONCHOSCOPIE.

## II. — ETUDE DE L'EXPECTORATION

— VOLUME JOURNALIER.

— ASPECT.

— COULEUR.

— BACTERIOLOGIE.

— VISCOSIMETRIE JOURNALIERE.

— HISTOLOGIE (COLORATION AU BLEU ALCYAN).

### B. — ETUDE VISCOSIMETRIQUE

a) Appareil de mesure :

*le micro-viscosimètre type Brookfield*

L'instrument employé pour notre étude est un viscosimètre rotatif type cône-plaque construit par la firme Brookfield (photo), fig. 26, constitué par un cône dont l'angle au sommet très ouvert, vient presque au contact d'une surface plane. Ce cône peut être animé de diverses vitesses de rotation qui correspondent à des taux de cisaillement différents. Un ressort de torsion relie le moteur de l'appareil à l'axe supportant le cône. Un échantillon du fluide dont on veut déterminer la viscosité, placé entre le cône et la plaque, offre une résistance à la rotation du cône et développe un couple de



Fig. 26. — Microviscosimètre BROOKFIELD

torsion, fonction du taux de cisaillement du fluide. Connaissant les constantes géométriques du cône, on peut déterminer séparément la contrainte et le taux de cisaillement dans un tel liquide à partir de la vitesse de rotation et de la valeur du couple de torsion. En changeant le nombre de tours/minute, c'est-à-dire le taux de cisaillement, on obtiendra des valeurs différentes de la contrainte de cisaillement qui permettront de connaître les caractères rhéologiques du liquide étudié.

Lorsque la pointe du cône est presque au contact de la plaque, la largeur de l'espace séparant plaque et cône et la vitesse de rotation sont en relation linéaire avec la distance radiale en partant du centre (pointe du cône). En conséquence, le taux de cisaillement (vitesse/largeur de l'espace) est indépendant de la position radiale, il est uniforme pour chaque élément du fluide, quelle qu'en soit la distance par rapport au centre. Le taux de cisaillement est fonction du nombre de rotations par minute : soit ( $\theta$ ) l'angle de divergence et ( $r$ ) la distance radiale à partir de la pointe du cône; pour des valeurs faibles de ( $\theta$ ), la largeur de l'espace cône-plaque ( $H$ ) est une fonction de la distance radiale ( $r$ ) tel que ( $H = r \sin \theta$ ). A cette même distance radiale, la vitesse périphérique ( $V$ ) en un point du cône, en centimètres par seconde est :

$$V = 2 \pi r N/60 \text{ (N = Nombre de tours par minute).}$$

Le taux de cisaillement  $\gamma$  (gradient de vitesse) est donné par la relation :

$$\gamma = \frac{V}{H} = \frac{2 \pi r N/60}{r \sin \theta} = \frac{2 \pi N/60}{\sin \theta}$$

Les dimensions de ce taux de cisaillement seront exprimées en  $\text{sec}^{-1}$ . Dans l'appareil de Brookfield où l'angle du cône est de deux degrés 50 minutes, le taux de cisaillement, calculé à partir de la précédente équation, est relié au nombre de tours/minute  $N$  par la relation :  $\gamma = 2,06 N$ .

Le couple de torsion  $T$  (dyne/cm) agissant sur le cône de viscosimètre (et mesuré par un ressort calibré) est en relation avec la contrainte de cisaillement ( $\tau$ ) exprimée en dynes par centimètre carré. Si l'on considère la surface du cône comme une succession d'anneaux de largeur infiniment petite ( $dr$ ), pour chaque anneau, la surface sera ( $2 \pi r dr$ )  $\text{cm}^2$ . La force totale de cisaillement développée contre le liquide est ( $\tau 2 \pi r dr$ ) dynes; le couple de torsion exercé sur l'anneau est donc ( $r \tau 2 \pi r dr$ ) dyne.cm. Le couple exercé par l'ensemble des anneaux de la surface du cône, de la pointe ( $r = 0$ ) jusqu'à son bord extrême  $r = r_e$ ,  $\tau$  restant sera :

$$\text{Couple de torsion } T = 2 \pi \tau \int_0^{r_e} r^2 dr = \frac{2}{3} \pi \tau r_e^3$$

d'où

$$\text{Contrainte de cisaillement } \tau = \frac{T}{\frac{2}{3} \pi r_e^3} \quad \leftarrow \text{ couple de torsion}$$

$$\quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \leftarrow \text{ rayon extrême}$$

Le couple de torsion est lu directement sur un cadran gradué de 0 à 100; son développement maximum lorsque la graduation est à 100 est de 673 dynes.cm pour le ressort utilisé. L'équation finale pour cet instrument ou ( $r_e = 2,5$ )cm devient ( $\tau = 0,206 B$ ) dyne/cm<sup>2</sup>, où (B) est le nombre de divisions lues sur le cadran.

Un réducteur de vitesse, très facilement manipulé par un commutateur, permet d'obtenir huit vitesses de 30 à 0,3 tours par minute. La mise au zéro de l'appareil se fait, de façon très précise, en réglant la hauteur de la séparation entre le disque et la plaque. La cuve du microviscosimètre (plateau) comprend deux parois entre lesquelles il est possible de faire circuler de l'eau maintenue à une température déterminée.

#### b) Technique de mesure :

Notre technique comporte 2 phases successives la préparation de l'expectoration et la mesure de la viscosité (fig. 28).

#### 1<sup>er</sup> temps : PREPARATION DE L'EXPECTORATION.

Les expectorations de 24 heures recueillies le matin sont débarrassées de leur phase aqueuse contenant les produits issus de la transsudation capillaire ou de la contamination salivaire, par lavage doux à l'eau distillée (3 volumes pour un volume de crachat selon la technique d'Havez).

On agite périodiquement avec une baguette de verre pendant une heure environ.

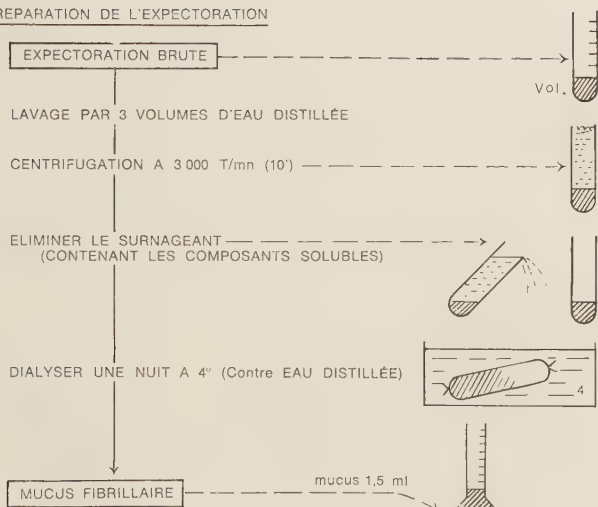
Ensuite, on centrifuge à 3 000 tours/minute, pendant 10 minutes. Le surnageant fluide contenant les composants solubles de l'expectoration est éliminé.

La phase géliforme restante est dialysée une nuit, contre de l'eau distillée, à 4°.

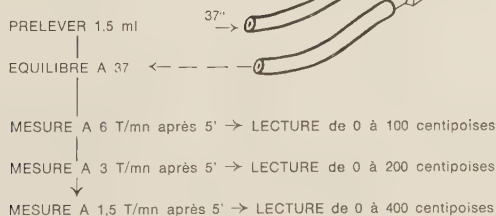


# TECHNIQUE PERSONNELLE

## I - PREPARATION DE L'EXPECTORATION



## II - MESURE DE LA VISCOSITE



Au cours de cette préparation, nous recommandons de ne pas homogénéiser le crachat par une agitation intempestive (à l'aide d'agitateur magnétique par exemple) qui nous l'avons vérifié, modifie la viscosité.

## 2<sup>e</sup> temps. — Mesure de la viscosité.

On peut alors procéder à la mesure proprement dite : on ramène à la température ambiante les crachats dialysés. On place le bain-marie à 37°. On prend 1,5 ml de mucus et on le place dans la cuve de viscosimètre. On attend 5 mn avant la mise en route du moteur afin d'amener à 37° la température de l'échantillon.

Puis on mesure la viscosité à trois vitesses différentes. Avant chaque mesure, on attend la stabilisation de l'aiguille (3 à 5 mn) : mesurer d'abord à 6 tours par minute (lecture directe de la viscosité sur le cadran), puis à 3 tours/minute, et enfin à un tour et demi. Le chiffre obtenu en lecture directe pour chacune de ces vitesses sera porté sur un graphique quotidiennement.

Il suffit de multiplier la lecture par une constante simple pour obtenir la viscosité réelle (s'il s'agissait d'un fluide newtonien) à la vitesse de rotation considérée :

— A la vitesse de 6 tours/minute : résultat direct en centipoises ;

— A la vitesse de 3 tours/minute : multiplier par 2 ;

— A la vitesse de 1,5 tour/minute : multiplier par 4.

— Choix de notre méthode.

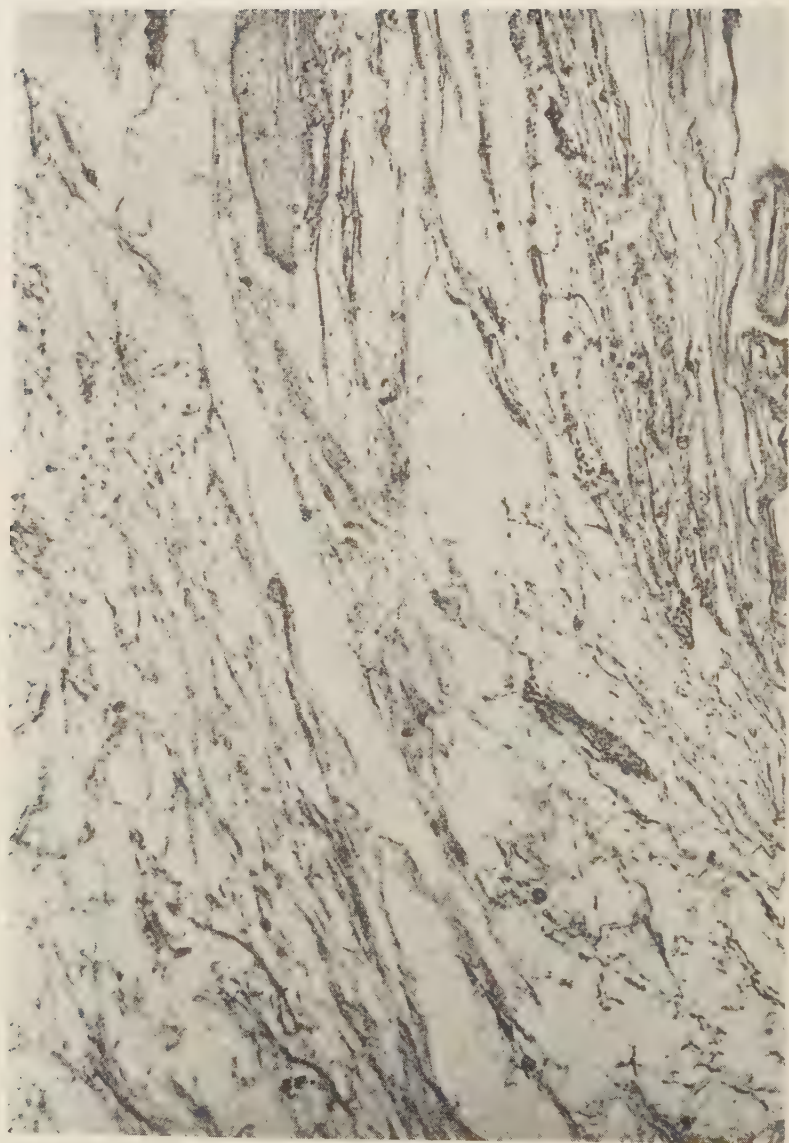
Le choix de cette méthode est dû à diverses constatations :

1° Les expectorations qui bloquent l'appareil à 1,5 tour/minute, les bloquent en général à toutes les autres vitesses inférieures. Et de plus dans les cas de viscosité aussi élevés, notre expérience nous a montré qu'il était difficile d'apprécier cette viscosité et surtout d'en suivre les variations.

2° Nous avons réalisé des essais à des vitesses croissantes (1,5 - 3 - 6) et décroissantes (6 - 3 - 1,5). Les mesures obtenues dans les deux cas étaient pratiquement identiques à quelques unités près. Nous avons conservé les vitesses décroissantes après 5 mn de stabilisation pour suivre une remarque de Liebermann (1967).



Avant viscosimétrie. La viscosité est élevée (100 aux trois vitesses).



Après viscosimétrie. Noter la dissociation des fibres et leur allongement.

— Validité des résultats.

Plusieurs échantillons ont été prélevés sur une même expectoration. Ces échantillons traités en parallèle, dans les mêmes conditions ont donné des résultats sensiblement identiques. Liebermann et Sadoul (1968) ont fait les mêmes constatations.

— Corrélation histologique.

Une étude histologique de l'expectoration avant et après la mesure viscosimétrique (photos 1 et 2) nous montre que la structure des fibres est modifiée : elles ont été allongées et dissociées sous l'effet de la contrainte de cisaillement. Cela confirme les constatations faites au cours de l'étude rhéologique de l'expectoration.

— Limites.

Notre méthode présente des limites en ce sens que nous nous bornons à effectuer 3 mesures de viscosité pour apprécier les propriétés physiques de l'expectoration, dont nous avons constaté que la viscosité variait en fonction du taux de cisaillement et de la durée du cisaillement. Mais notre but est de mettre à la disposition du clinicien une méthode permettant de suivre au laboratoire de biologie clinique d'un service de Pneumo ptisiologie, les variations quotidiennes de la viscosité des expectorations des malades traités par des fluidifiants.

## B. — ETUDE HISTOLOGIQUE

### a. Préparation des lames :

Nous nous sommes heurtés à des difficultés pour le choix d'une méthode d'étude histologique de l'expectoration, car nous voulions faire une corrélation entre mesure viscosimétrique et structure du mucus fibrillaire.

Habituellement, au Laboratoire d'anatomopathologie, des *filtres millipores* sont employés pour faire des recherches cytologiques sur les expectorations (ou liquides de broncho-aspiration).

Il suffit d'une différence de pression de 1 cm d'eau entre les deux faces du filtre pour que la plupart des expectorations puissent être filtrées. Quand ils sont trop visqueux cela n'est pas possible : le mucus fibrillaire reste à peu près intact pour une différence de pression de 20 à 25 cm d'eau, mais au-delà, il existe une fragmentation telle qu'une interprétation ne peut être faite, quant à la structure des fibres.

Une autre méthode consiste à faire un *étalement sur lame* de ces expectorations. Mais, un tel étalement ne peut se faire qu'après avoir éliminé une fraction de l'échantillon à étudier. Et seules, des expectorations fluides peuvent donner des résultats satisfaisants : en effet, lorsqu'elles sont épaisses et surtout trop hétérogènes, la lecture après coloration n'est possible que sur les bords de la préparation, où l'étalement est correct.

Alors M. le Professeur Delage (1969) fit appel à une vieille méthode, *l'inclusion directe en paraffine*.

La structure fibrillaire est respectée pendant la préparation, et des coupes d'égale épaisseur (10  $\mu$ ) permettent une étude comparative des différents échantillons.

#### b. *Technique de coloration — Bleu Alcyan.*

Depuis l'introduction, en techniques histologiques de la coloration, au bleu Alcyan (Stredmann, 1950), cette méthode et ses modifications ont à peu près supplanté les classiques colorants des mucines.

Les phtalocyanines cupriques du groupe bleu Alcyan représentent pour Gale (1968), d'excellents colorants des M.P.S. acides.

Il existe divers procédés dont celui de Lison établi en 1954 (cité par Lison, 1960) qui combine la coloration au bleu Alcyan avec celle du collagène par le rouge chlorantine ; celui de Vialli en 1955 (cité par Lison, 1960) combine cette même coloration au bleu alcyan avec la réaction au P.A.S. de Hotchkiss Mac Manus (qui colore les M.P.S. neutres).

Avant de choisir une technique de coloration, nous avons effectué de nombreux essais : coloration au bleu alcyan, au P.A.S., mais aussi avec un autre colorant métachromasique, le bleu de toluidine. Il s'est avéré que la coloration la plus sensible et la plus pratique, était celle aux phtalocyanines cupriques qui ont donné des résultats comparables (à condition de ne pas changer de flacon pour une même série).

D'autre part, nous voulions que la technique choisie puisse nous fournir un éventuel diagnostic cytologique ce qui fut le cas de celle indiquée par le Professeur Delage :

Nous utilisons deux colorants, le bleu Alcyan et le domagt dont voici la préparation :

### Préparation

#### 1. du bleu Alcyan :

|                      |        |
|----------------------|--------|
| Eau distillée .....  | 200 cc |
| Acide acétique ..... | 6 cc   |
| Bleu alcyan .....    | 2 g    |

#### 2. du Domagt :

Rouge nucléaire solide (Nuclear fast red) 0,10 g  
Sulfate d'aluminium ..... 5 g  
Eau distillée ..... 100 cc  
Chauffer jusqu'à dissolution.  
Refroidir.  
Filtrer.  
Reprécipiter après 20 heures.  
Refiltrer.  
Ajouter un cristal de thymol ou 1 cc de formol.

Notre coloration est faite selon cette technique :

Déparaffiner la lame

Eau courante

Eau distillée

Domagt 1' à 2'

Eau distillée

Bleu Alcyan 1' à 2'

Alcool absolu

Toluène

Baume (colle)

Comme nous allons le voir dans la quatrième partie, cette méthode nous a permis d'avoir une idée grossière de l'action des thérapeutiques sur la structure des fibrilles et, sur l'état de surinfection (à condition que la collecte et le stockage des échantillons soient surveillés afin d'éviter tout phénomène secondaire).

## II. — THERAPEUTIQUES MODIFIANT L'EXPECTORATION

L'un des buts de notre étude est de montrer quelle est l'influence des thérapeutiques modifiant l'expectoration sur les qualités rhéologiques du mucus bronchique « *in vivo* ». Gernez-Rieux et Coll (1964), Liebermann (1968) ont utilisé la viscosimétrie comme méthode d'étude expérimentale « *in vitro* ».

Les médications mises à notre disposition sont nombreuses ; leurs mécanismes d'actions variés (parfois encore mal élucidés), leurs avantages et inconvénients vont guider notre choix.

#### a. Mécanismes d'action :

La physiologie et la biochimie de l'expectoration, nous permettent de distinguer trois modes d'action : selon que les agents thérapeutiques proposés modifient le système nerveux, l'inflammation bronchique ou la structure fibrillaire du mucus.

Dans le tableau (8), nous avons réuni les modificateurs du système nerveux et de l'inflammation bronchique. Les premiers, responsables d'effets secondaires, ne sont plus employés ; mais ils ne faut pas les méconnaître car ils peuvent avoir une action sur la viscosité ; nous l'avons vérifié, incidemment, pour l'atropine. Dans le second groupe, agissant sur l'inflammation les uns augmentent la transsudation, locale : ce sont les expectorants d'origine minérale ou végétale, qui ont encore une place importante dans notre arsenal thérapeutique. Quant aux autres, diminuant l'hypersécrétion d'origine plasmatique, ils ne sont pas employés dans ce but et leur emploi est limité à des cas particuliers (surinfection, allergie).

Les thérapeutiques modifiant la structure fibrillaire du mucus bronchique sont dites mucolytiques. Le choix des agents mucolytiques est évidemment fondé sur les connaissances biochimiques actuelles du mucus bronchique et fait appel aux éléments d'organisation physicochimique de celui-ci, comme nous l'a montré Havez (1968).

Des forces relativement faibles sensibles à l'état d'hydratation, à l'introduction d'ions, au pH, interviennent pour donner aux sécrétions bronchiques leurs qualités rhéologiques.

— Les humidificateurs et les électrolytes modifient ces forces de cohésion.

— Les agents mouillants, en abaissant la tension superficielle du mucus bronchique, facilitent son expulsion, mais ne sont pas des mucolytiques vrais.

— Les enzymes, par contre, détruisent soit les fibres de D.N.A. (désoxyribonucléase), soit les fibres de mucopolysaccharides et de mucoprotéines (enzymes protéolytiques). Ces derniers ont l'action la plus efficace sur la viscosité apparente du mucus « *in vitro* ». (Gernez-Rieux, 1964.)

— Les agents réducteurs agissent, eux aussi, de manière puissante sur la viscosité apparente du mucus, par rupture des ponts-disulfures. Ils furent utilisés d'abord par voie orale (Scarboxyméthylcystéine). Havez en 1969 a précisé comment agit cette nouvelle molécule sur le métabolisme de la cystéine.

— Le Bisolvon, dérivé de la vasicine, a l'avantage de pouvoir être administré non seulement en aérosol, mais aussi « *per os* ». Son mécanisme d'action est encore mal élucidé. Expérimentalement, cette substance stimule les processus de sécrétion de la muqueuse.

#### b. *Avantages et Inconvénients :*

De nombreux auteurs ont expérimenté ces différentes médications, tant en clinique, qu'en laboratoire (tableau 10).

— Humidificateurs, électrolytes et agents mouillants sont peu actifs sur la viscosité apparente de l'expectoration mais ils facilitent son expulsion et sont bien tolérés par l'organisme. De ce fait, ils sont encore très utilisés chez les sujets dont la muqueuse bronchique est fragile.

— Les enzymes très actifs « *in vitro* » sont d'un emploi restreint car ils ne sont pas toujours bien tolérés. D'autre part, la désoxyribonucléase n'agit que sur les sécrétions purulentes.

— Les agents réducteurs et les alcaloïdes récemment commercialisés présentent peu d'inconvénients. Leur activité mucolytique a été mise en évidence par de nombreux auteurs. La possibilité d'utilisation par voie orale est un avantage considérable.

THERAPEUTIQUES NON MUCOLYTIQUES MODIFIANT L'EXPECTORATION --- (TABLEAU 8)

|                                                  | MODALITE D'ACTION                     | EFFET<br>SUR LA SECRETION<br>BRONCHIQUE                       | PRODUITS                                                                                                                                                  | INCONVENIENTS                              |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| I<br>MODIFICATEURS DU<br>SYSTEME NERVEUX         | ANALEPTIQUES<br>CENTRAUX              | HYPERSECRECTIONS                                              | NICETHAMIDE<br>CAFEINE<br>LOBELINE<br>CAMPHRE                                                                                                             | EFFETS SECONDAIRES                         |
|                                                  | VAGOLYTIQUES                          | HYPOSECRETION                                                 | ATROPINE                                                                                                                                                  |                                            |
|                                                  | CHOLINERGIQUES                        | HYPERSECRETION                                                | ACETYLCHOLINE<br>PILOCARPINE                                                                                                                              |                                            |
|                                                  |                                       |                                                               | ORIGINE MINERALE :<br>IODURE de POTASSIUM<br>BENZOATE de SODIUM<br>CHLORURE d'AMMONIUM<br>ORIGINE VEGETALE :<br>SCILLE<br>POLYGALA<br>EMETINE<br>VASICINE |                                            |
| II<br>ACTION SUR<br>L'INFLAMMATION<br>BRONCHIQUE | EXPECTORANTS                          | AUGMENTATION DE<br>LA TRANSSUDATION<br>LOCALE                 | ANTIBIOTIQUES<br>ANTIHISTAMINIQUES<br>CORTICOIDES                                                                                                         | EMPLOI LIMITE<br>A DES CAS<br>PARTICULIERS |
|                                                  | ANTI-INFLAMMATOIRE<br>ANTI-INFECTIEUX | DIMINUTION<br>DE L'HYPERSECRETION<br>D'ORIGINE<br>PLASMATIQUE |                                                                                                                                                           |                                            |

THERAPEUTIQUES MUCOLYTIQUES — (TABLEAU 9)

| CLASSE DE MEDICAMENTS         | PRODUITS                                                                                                               | EFFETS                                         |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| HUMIDIFICATEUR<br>ELECTROLYTE | BROUILLARD<br>Cl Na                                                                                                    | MODIFICATEURS DES FORCES DE<br>COHESION        |
| AGENT MOUILLANT               | DETERGENTS (ALEVAIRE)                                                                                                  | ABAISSA LA TENSION SUPERFICIELLE               |
| ENZYME                        | TRYPSINE, CHYMOTRYPSINE, ETC...<br>DESOXYRIBONUCLEASE (DORNAVAC)                                                       | PROTEOLYTIQUES<br>RUPTURE DES FIBRES DE D.N.A. |
| REDUCTEUR                     | N-ACETYL-L-CYSTEINE (MUCOMYST)<br>S-CARBOXY-METHYL-CYSTEINE<br>(RHINATHIOL)<br>PERCARBONATE-HYDROPEROXYDE<br>(ASCOXAL) | RUPTURE DES PONTS DISULFURES                   |
| ALCALOIDE                     | DERIVE DE LA VASICINE (BISOLVON)                                                                                       | ?                                              |

INCONVENIENTS ET AVANTAGES DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES MUCOLYTIQUES — Tableau 10

| TYPE                 | NOM                                             | AUTEURS                                                                    | INCONVENIENTS             | AVANTAGES                                                                |
|----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| HUMIFICATEURS        | BROUILLARD                                      | PALMER<br>DEGAND                                                           |                           | PRECIEUX CHEZ LES<br>SUJETS SENSIBLES<br>(ENFANTS) OU EN<br>MAUVAIS ETAT |
| ELECTROLYTES         | Na Cl, etc...                                   | PALMER<br>LIEBERMANN<br>DEGAND                                             |                           | Id.                                                                      |
| AGENTS<br>MOUILLANTS | ALEVAIRE                                        | HIRSCH                                                                     |                           | Id.<br>+ MUCOVISCIDOSE                                                   |
| ENZYMES              | DESOXYRIBO-<br>NUCLEASE                         | HAVEZ<br>LIEBERMANN<br>RASKIN-SALOMON                                      | BRONCHOSPASME<br>IRRITANT | TRES ACTIF SUR LES<br>EXPECTORATIONS<br>PURULENTES                       |
|                      | ENZYMES<br>PROTEOLYTIQUES<br>(TRYPSINE, ETC...) | HAVEZ-DEGAND<br>LIEBERMANN<br>PALMER-CHERNICK<br>ASSELAIN<br>SIMON-BRODSKY | INHIBE PAR LE PUS         | PUISSANTS                                                                |

| TYPE       | NOM                                                                                   | AUTEURS                                                                                           | INCONVENIENTS                                                                                             | AVANTAGES                                                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| REDUCTEURS | L-CYSTEINE<br>(non commercialisé)                                                     | PALMER<br>DEGAND                                                                                  | PEU STABLE<br>PEU SOLUBLE<br>INACTIVE PAR O <sub>2</sub><br>INACTIVE<br>LA PENICILLINE<br>ET TETRACYCLINE | 0                                                                                                 |
|            | N-ACETYL-L-CYSTEINE<br>(MUCOMYST)                                                     | WEBB-HURST-POPPE<br>KING-HIRSCH-KUBICA<br>ASSELAIN-HAVEZ<br>DEGAND<br>LIEBERMANN-SMEJKAL          | AEROSOL SEULEMENT<br>ACTION BRUTALE                                                                       | ACTIF SUR LA MUCO-<br>VISCIDOSE                                                                   |
|            | S-CARBOXY-METHYL<br>CYSTEINE (RHINA-<br>THIOL)                                        | QUEVAUVILLER<br>VU-NGOC-HUYEN<br>GAUDIER<br>HAVEZ                                                 |                                                                                                           | VOIE ORALE<br>PAS D'EFFETS SECON-<br>DAIRES.<br>ROLE TROPHIQUE<br>SUR LES CELLULES<br>BRONCHIQUES |
|            | ACIDE<br>ASCORBIQUE +<br>PERCARBONATE<br>DE NA +<br>SULFATE DE CA<br>(ASCOXAL-OXYMIX) | PALMER<br>FISHER-TEN PAS<br>KRONBERG<br>DEGAND<br>DULFANO                                         | AEROSOL SEULEMENT                                                                                         | TRES PUISSANT<br>NON INHIBE PAR LE<br>PUS                                                         |
| ALCALOIDES | DERIVE<br>DE LA VASICINE<br>(BISOLVON)                                                | BURGI-VARE<br>NICOLAS<br>STRESEMANN<br>ENGELNORN<br>BALDAMUS-BAMBERG<br>MOLINA-AJACHE<br>PRADELLE |                                                                                                           | VOIE ORALE<br>AEROSOLS POSSIBLES<br>PAS D'EFFETS SECON-<br>DAIRES                                 |

## C — LES THERAPEUTIQUES UTILISEES

Les fluidifiants de la sécrétion bronchique ont été administrés aux malades de notre service, associés ou non à d'autres thérapeutiques.

### 1° — Thérapeutiques fluidifiantes :

#### a. Récentes :

Bisolvon (Lab. Boeringer) = Chlorure de N-Cyclohexy-N-Méthyl (2 Amino-3,5 Dibromobenzyl). Aérosol et voie orale.

Rhinathiol (Lab. Joullie) = S Carboxyméthyl-Cystéine. Voie orale.

Mucomyst (Lab. Allard) = N-Acétyl-L-Cystéine. Aérosol.

Alévaire (Lab. Whintrop) = Triton W.R. 1339. Aérosol.

Trypsine (Lab. Choay) = 250 000 unités. Aérosol.

Non commercialisée : 746 CERM. Voie orale (expérimentation).

#### b. Anciennes (accessoirement) :

Pulmofluide (Lab. Leurquin) = Terpène, Benzoate de Sodium, Gaïcol, etc.

### 2° — Les thérapeutiques associées :

— Antibiotiques.

— Corticoïdes.

— Bronchodilatateurs.

— Kinésithérapie respiratoire.

— Drainage de posture.

— Vaccinothérapie.

— Antihistaminiques.

Nous avons administré ces fluidifiants, après avoir étudié les modifications de viscosité qu'ils pouvaient provoquer sur l'expectoration « *in vitro* ». Notre étude a été effectuée sur des échantillons mucoides ayant une viscosité élevée. Nous avons constaté que seuls le Mucomyst et surtout la Trypsine entraînaient des chutes de viscosité significatives et rapides : chiffre inférieur à 100 à la vitesse 6 t/mn, après 5 minutes, et pour des concentrations faibles des solutions (de même titres que celles du commerce). L'eau distillée a été choisie comme liquide de référence. Les solutions de Rhinathiol, Bisolvon, 746, Alevaire ont nécessité des concentrations telles que les chutes de viscosité enregistrées étaient identiques à celles du liquide de référence.

Nous avons dû également tenir compte de certaines *contre-indications* : le Mucomyst et la Trypsine doivent être proscrits chez les asthmatiques.

La *durée d'administration* des fluidifiants a été fonction de l'évolution de la maladie et de l'influence sur la viscosité des expectorations.

L'*échec* de l'un ou l'autre d'entre eux nous a parfois conduits à des changements de mucolytiques en cours de traitement.

QUATRIEME PARTIE

---

RÉSULTATS

---

- I. — LES COURBES VISCOSIMETRIQUES.
- II. — CORRELATIONS HISTOLOGIQUES.
- III. — RESULTATS SELON LES THERAPEUTIQUES EMPLOYEES.
- IV. — RESULTATS SELON LES INDICATIONS.
- V. — ESSAI STATISTIQUE.



L'étude clinique, seule, d'un produit fluidifiant bronchique se heurte d'emblée à l'absence de preuves objectives de leur efficacité.

En effet, dans des affections comme les bronchites chroniques, l'asthme et les insuffisances respiratoires en général, il ne faut pas compter sur l'image radiologique ni sur les explorations fonctionnelles (qu'il s'agisse de spirométrie, de diffusion alvéolo-capillaire ou de scintigraphie) pour apprécier l'efficacité du produit. D'ailleurs, dans tous les cas où nous avons pratiqué ces examens, après un traitement médicamenteux de 2 à 3 semaines pouvant aller même jusqu'à deux mois, nous n'avons constaté que des variations minimales, ininterprétables de ces critères.

Certes, nous avons la possibilité de pratiquer des biopsies bronchiques avant et après traitement chez des sujets, mais il faut reconnaître que c'est là une méthode d'exception. Nous avons pu, au cours de cette étude, en colliger un seul cas.

Il faut donc, pour juger l'action du médicament, tenir compte des critères purement subjectifs : facilitation de l'expectoration, amélioration de la dyspnée, aspect macroscopique.

— La *facilitation de l'expectoration* a été observée chez 80 % des malades « cracheurs ». On sait combien, les expectorations visqueuses, épaisses, difficiles à rejeter, handicapent les bronchitiques chroniques.

— L'*amélioration de la dyspnée* a d'ailleurs été presque toujours en rapport avec la vidange bronchique.

— L'*aspect macroscopique* est souvent trompeur : un crachat purulent qui paraît, à l'œil, très épais, peut avoir une viscosité inférieure à celle d'un crachat muqueux.

L'étude de l'expectoration, volumétrique, viscosimétrique et histologique contrairement à l'étude clinique va pouvoir nous fournir des données objectives.

## I. — LES COURBES VISCOSIMETRIQUES

Nous avons établi pour chaque malade une *courbe de la viscosité* (graduation de l'appareil) en même temps qu'une *estimation journalière du volume* de l'expectoration.

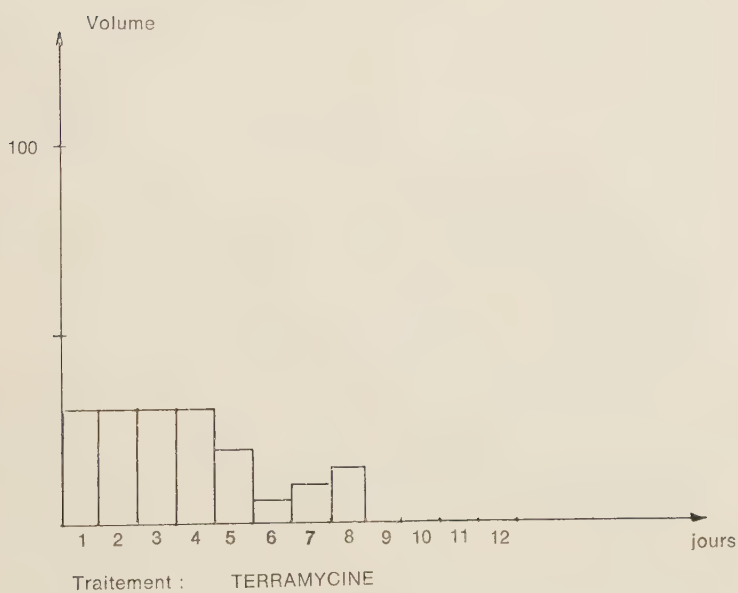
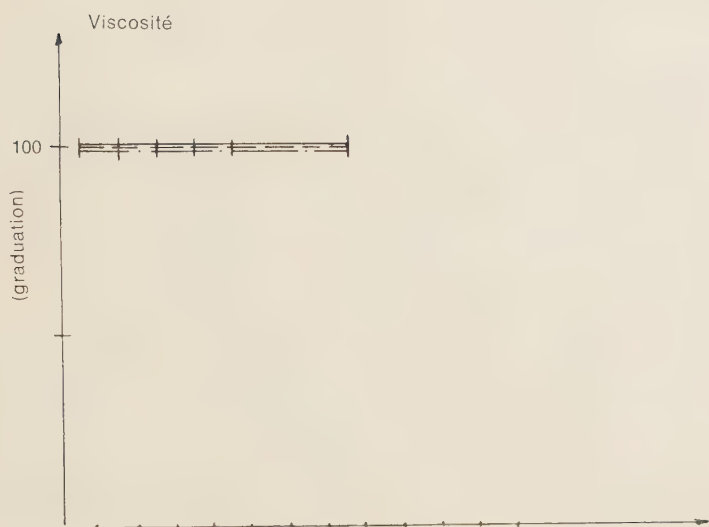
A chaque vitesse de rotation utilisée pour la mesure, correspond une courbe :

1. — Courbe supérieure = Vitesse 6 tours/mn.
2. — Courbe intermédiaire = Vitesse 3 tours/mn.
3. — Courbe inférieure = Vitesse 1,5 tour/mn.

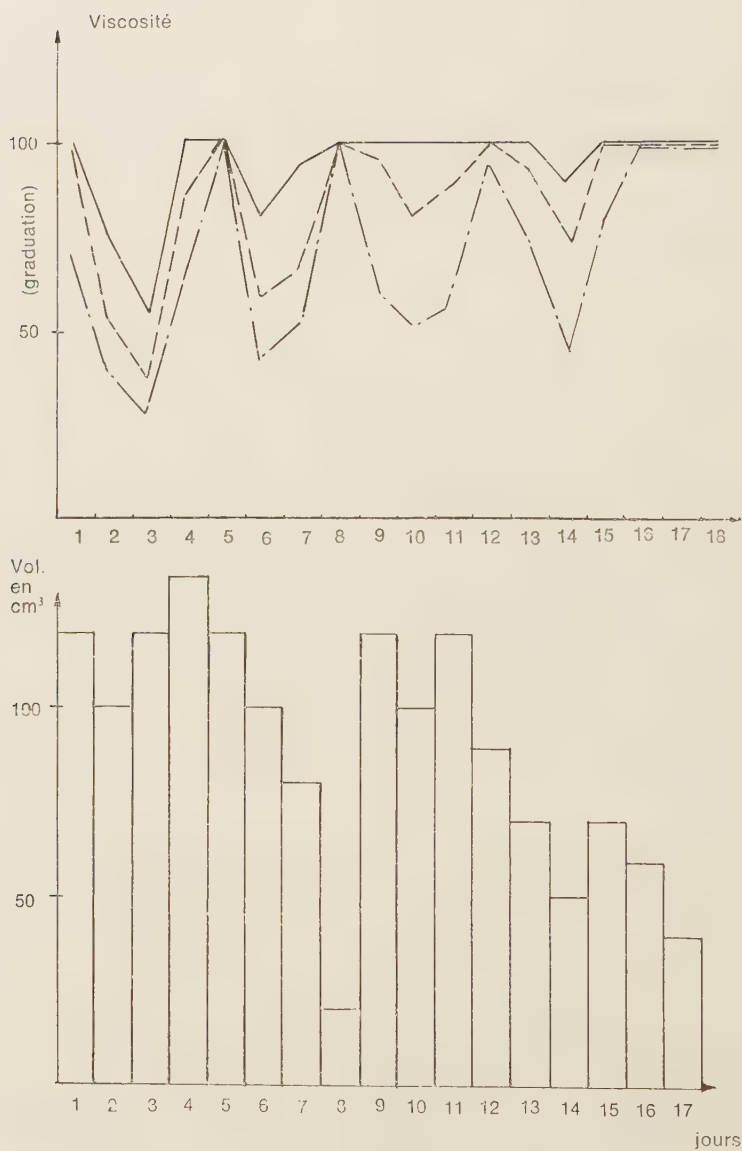
Chez certains sujets, les chiffres obtenus sont maxima (graduation 100), à chaque vitesse (taux de cisaillement).

C'est-à-dire que, s'il s'agissait d'un fluide newtonien, la viscosité en centipoises serait égale ou supérieure à 400. Nous n'avons pas utilisé les vitesses inférieures, d'une part parce que la stabilisation de l'appareil est longue, parfois impossible quand le taux de cisaillement est faible. D'autre part, les sécrétions qui bloquent l'appareil à 1,5 tour/mn, les bloquent en général à 0,6 et 0,3 tour/mn (une seule fois ce fait n'a pas été vérifié).

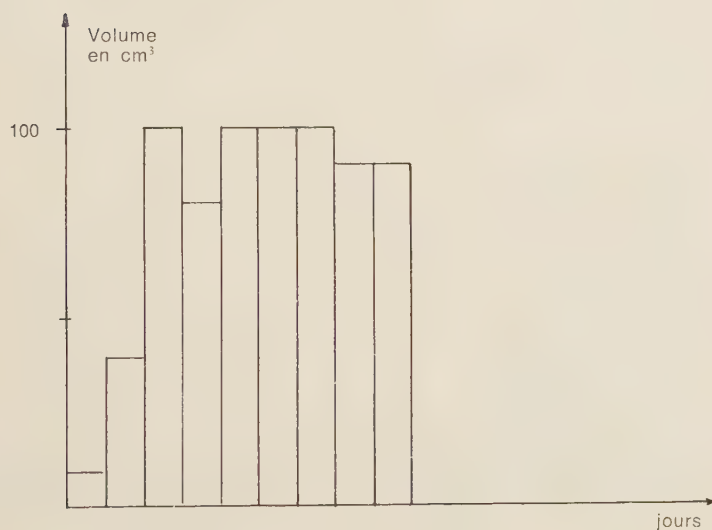
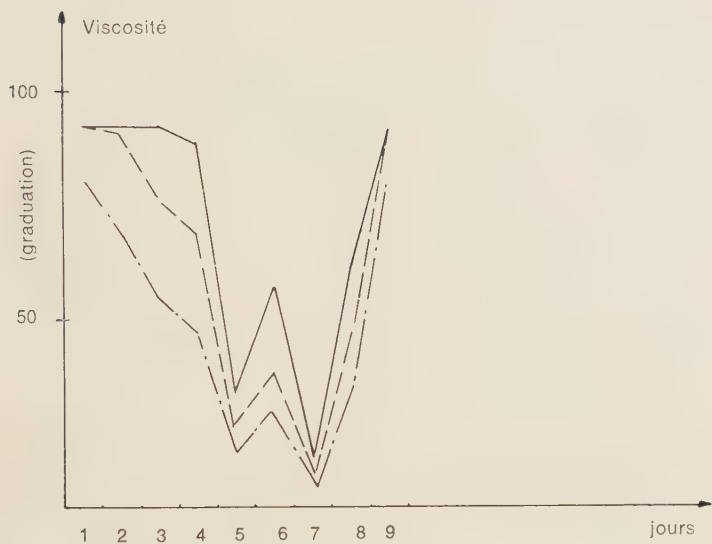
Nous avons obtenu des graphiques présentant des aspects différents selon la réponse des malades aux thérapeutiques :



Graphique 1. — Bronchitique chronique. Traitement : antibiotique.

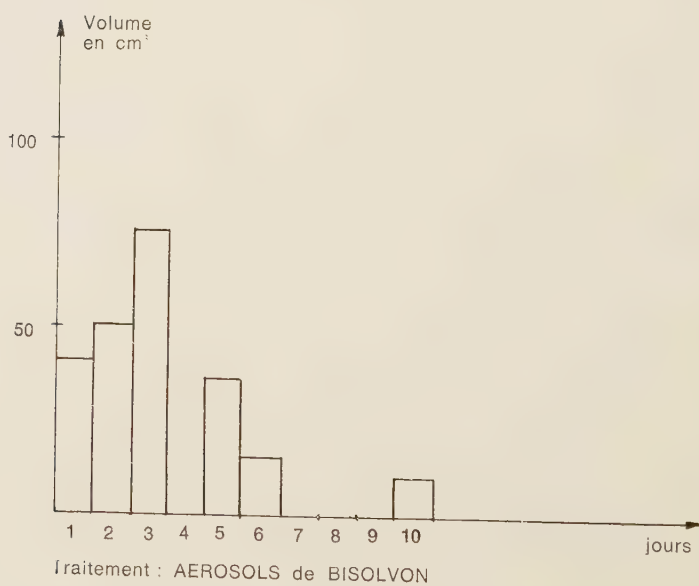
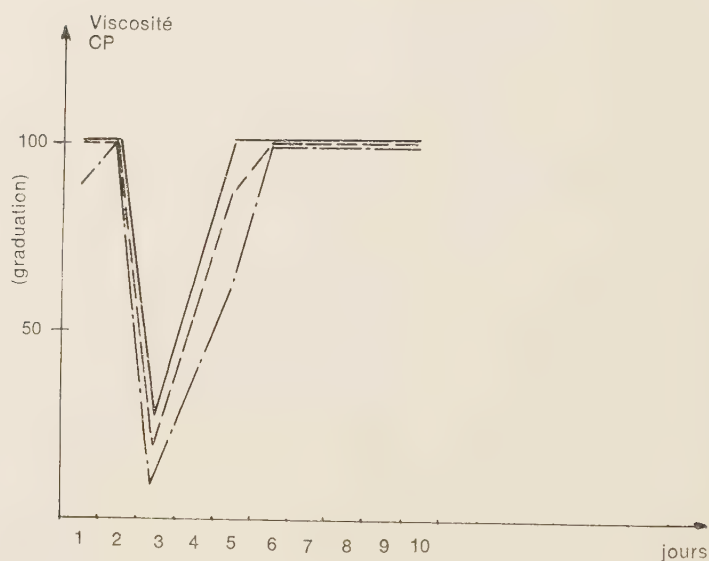


Graphique 2 — Bronchitique chronique. Traitement : bisolvon (comp.).

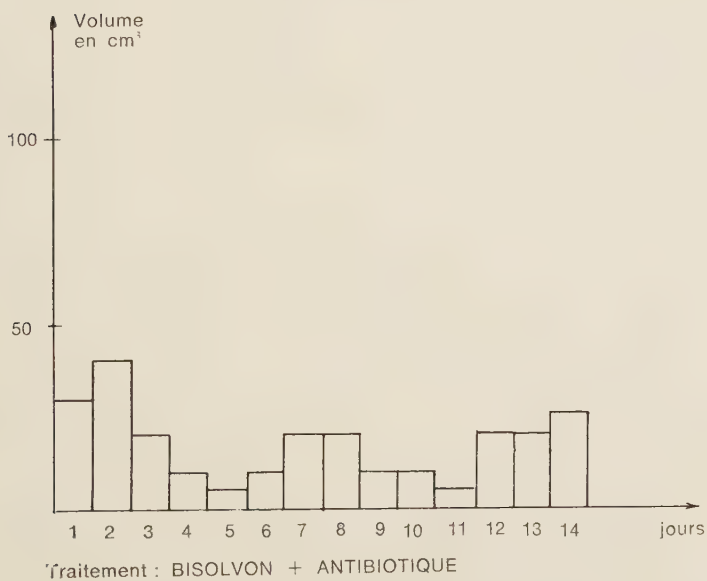
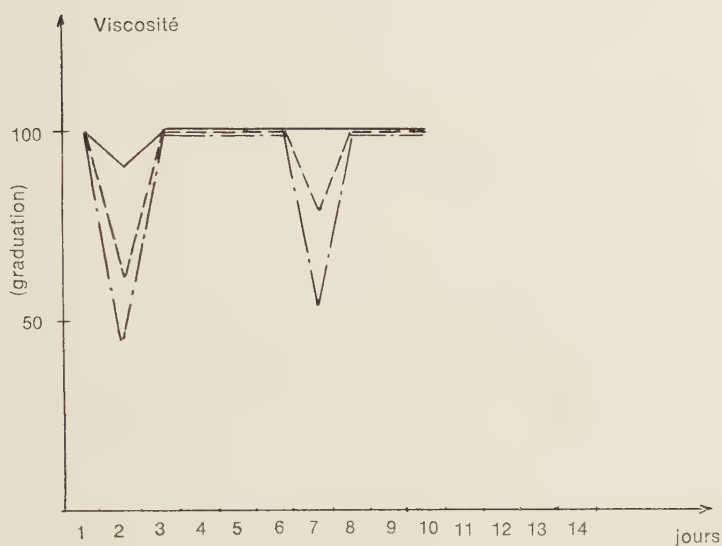


Traitement : RHINATHIOL

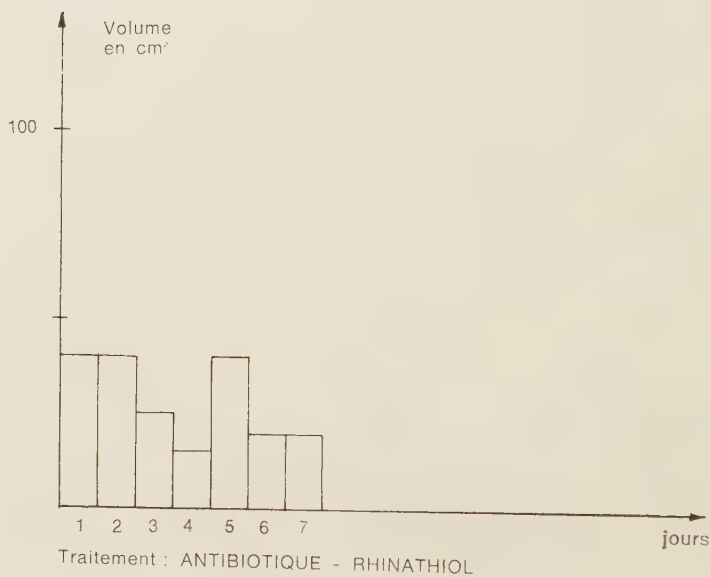
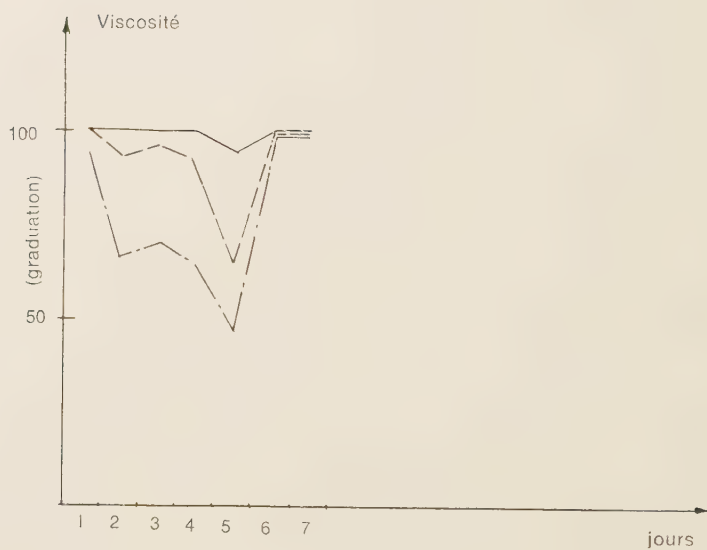
Graphique 3. — Bronchitique chronique. Traitement : Rhinathiol, en sirop, seul.



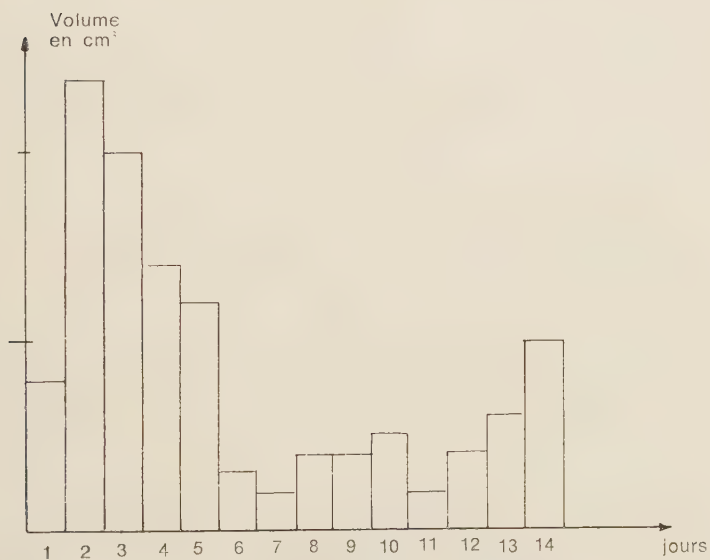
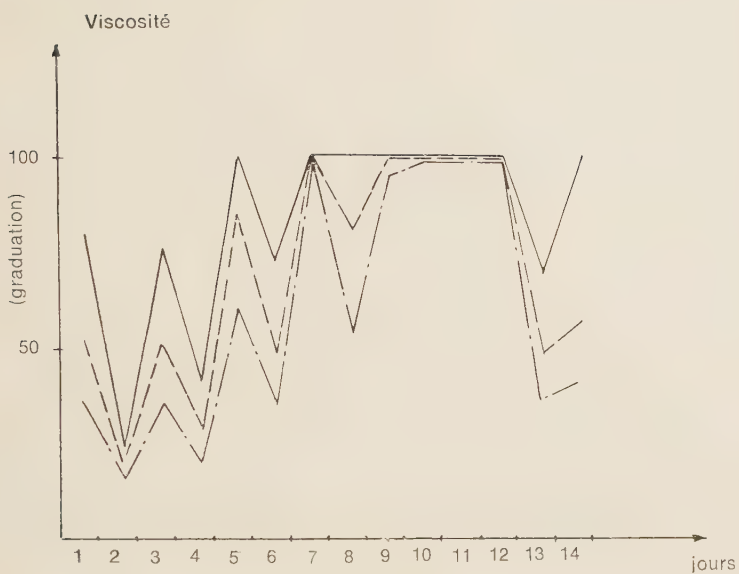
Graphique 4. — Asthmatique + bronchite chronique. Traitement : aérosol de bisolvon.



Graphique 5. — Asthmatique. Traitement :  
Bisolvon (comp.) + antibiotique.

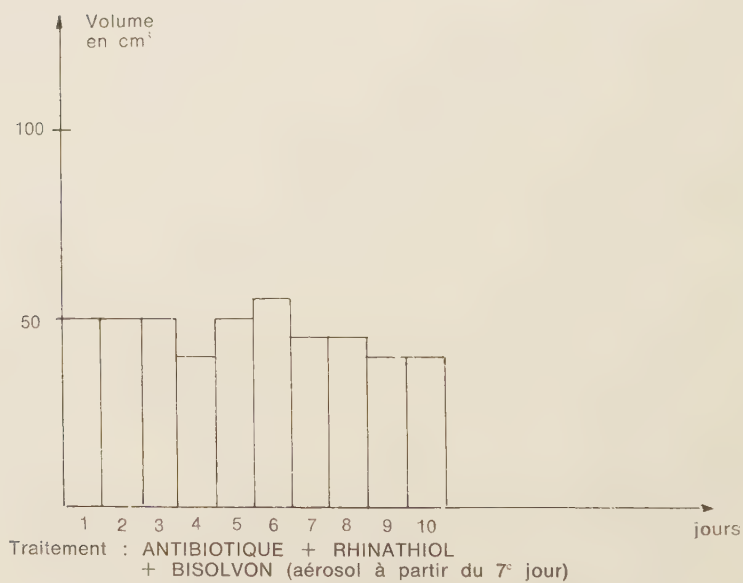
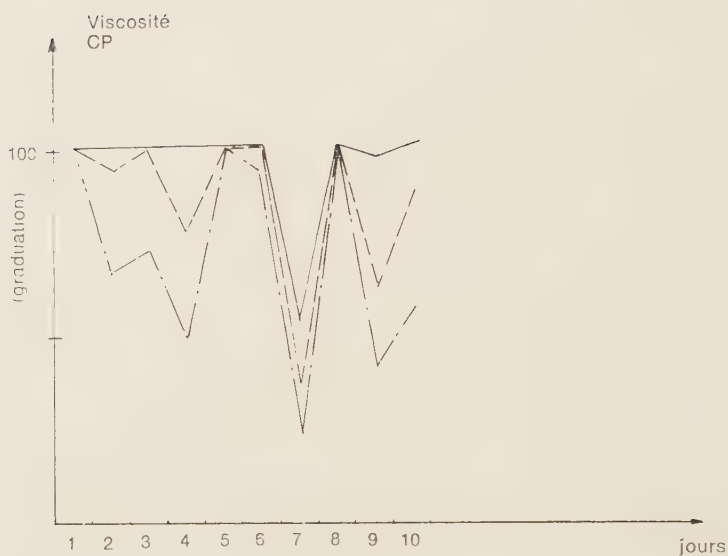


Graphique 6. — Pneumopathie aiguë. Traitement :  
Rhinathiol (sirop) + antibiotique.

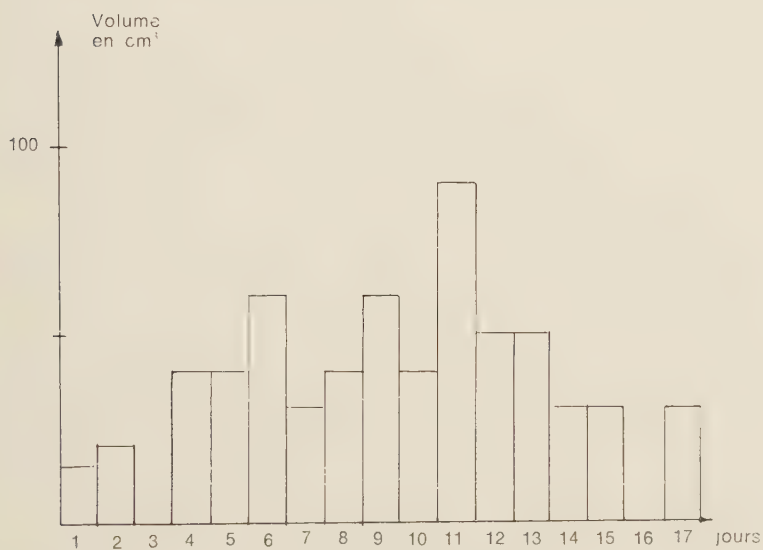
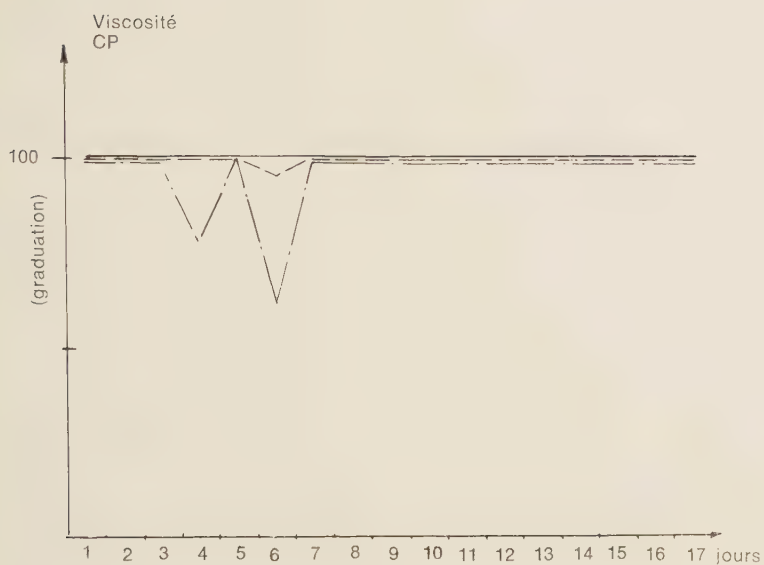


Traitement : BISOLVON - ANTIBIOTIQUE - ALEVAIRE (aérosol 11<sup>e</sup> jour)

Graphique 7. —. Bronchitique chronique + Insuffisance respiratoire. Traitement : Bisolvon (comp.) + antibiotique.

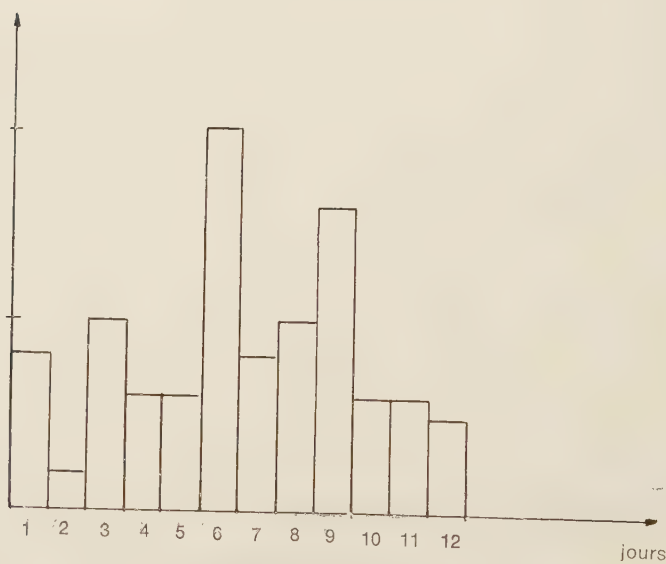
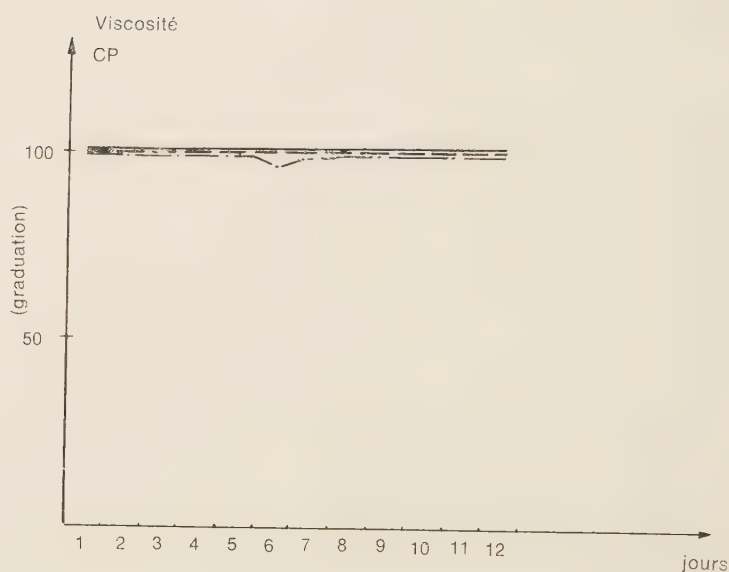


Graphique 8. — Suppuration bronchique. Traitement : Bisolvon (comp.) + Antibiotique + Aérosol Bisolvon



Traitement : BISOLVON + ANTIBIOTIQUE

Graphique 9. — Bronchitique chronique + Insuffisance respiratoire. Traitement .  
Bisolvon (comp.) + antibiotique.



Traitement : RHINATHIOL + ANTIBIOTIQUE

Graphique 10. — Bronchitique chronique + Insuffisance respiratoire. Traitement : Rhinathiol + Antibiotique.

L'étude de tous les graphiques que nous avons réalisés, en corrélation avec l'étude clinique, nous a permis de faire les constatations suivantes :

— Quelle que soit l'affection en cause, que l'expectoration soit muqueuse ou purulente, *les chiffres initiaux de viscosité sont en général très élevés*;

— Sous traitement *antibiotique*, de même que sous traitement *corticoïde*, la viscosité n'est pas modifiée tandis que le volume diminue;

— Sous traitement mucolytique, *par voie orale*, lorsque la réponse est positive, on note :

— Un délai d'action de 24 à 48 heures;

— Une chute de viscosité correspondant avec une augmentation de volume de l'expectoration;

— Une remontée de la viscosité au bout de quelques jours de traitement et habituellement, une chute de volume, soit par guérison de l'épisode pathologique en cours, soit par épuisement de l'effet.

— Sous *traitement associé* mucolytique-antibiotique, nous retrouvons les mêmes caractéristiques. Plus souvent, les courbes sont en dents de scie.

— Sous traitement mucolytique, *par aérosol*, la chute de viscosité toujours présente est rapide (moins de 24 heures), profonde (intérieure à 50 aux trois vitesses), l'action cesse dès l'interruption.

— les *cas résistants* aux mucolytiques sont toujours des insuffisants respiratoires graves.

— L'étude clinique a montré une *concordance* entre les chiffres de viscosité et l'amélioration des signes fonctionnels.

— Il semble que l'augmentation de volume des expectorations, traduise non pas une hypersécrétion séreuse puisque l'étude viscosimétrique se fait à partir du mucus fibrillaire, mais bien la diminution de la viscosité de celui-ci.

## II. — CORRELATION HISTOLOGIQUE

Le bleu alcyan colore de façon spécifique les fibres de M.P.S. acides. Les résultats obtenus sont différents selon les malades (tableau 11).

Nous avons recherché, chez les sujets traités par les fluidifiants bronchiques des modifications du mucus : soit sous forme d'une fragmentation (photo 1, 3 et 4), soit sous forme d'une augmentation du mucus colorable (photo 1), chez des bronchitiques chroniques. La photo (2) montre chez un asthmatique les enroulements filamenteux intacts, très colorables, enserrant des zones de mucus fragmenté.

Nous avons constaté qu'il n'y a pas toujours un rapport entre viscosité et quantité de mucus colorable (MPS acides), mais il y a un rapport direct entre viscosité et qualité du mucus :

— Si les fibres sont *longues* (supérieures à  $3\mu$ ) ou apparemment continues, ou même grêles : la viscosité est maxima;

— Si le mucus est *fragmenté* (aspect granité), non limité par de longues fibres; la viscosité est en moyenne;

— Si on trouve mucus fibrillaire + mucus fragmenté : la viscosité reste élevée;

— La présence d'îlots cellulaires (infection) augmente également la viscosité.

Il s'agit-là d'une étude approximative mais qui nous permet tout de même de constater la concordance habituelle de la fragmentation des fibres avec la chute de la viscosité, et d'autre part d'apprécier le degré d'infection de l'expectoration.

TABLEAU 11

| DIAGNOSTIC                                               | FIBRES<br>M.P.S.<br>ACIDES<br>QUANTITE<br>RELATIVE | FIBRES<br>M.P.S.<br>ACIDES<br>FRAGMEN-<br>TEES | DEGRE<br>D'INFECTION | VISCOSITE  |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|------------|
| BRONCHITE<br>CHRONIQUE<br>AU DEBUT                       | ++ à +++                                           | + à ++                                         | +                    | ELEVEE     |
| BRONCHITE<br>CHRONIQUE +<br>INSUFFISANCE<br>RESPIRATOIRE | ++ à<br>++++                                       | ++                                             | + à +++++            | ELEVEE     |
| ASTHME PUR                                               | ++++                                               | +                                              | + à ++               | TR. ELEVEE |
| CANCER                                                   | + à ++                                             | +++                                            | ++ à +++             | BASSE      |



Photo 1. — Bronchite chronique (sous traitement mucolytique). La viscosité est élevée : le mucus est très colorable, les filaments sont épais mais peu nombreux et fragmentés. Leucocytose.

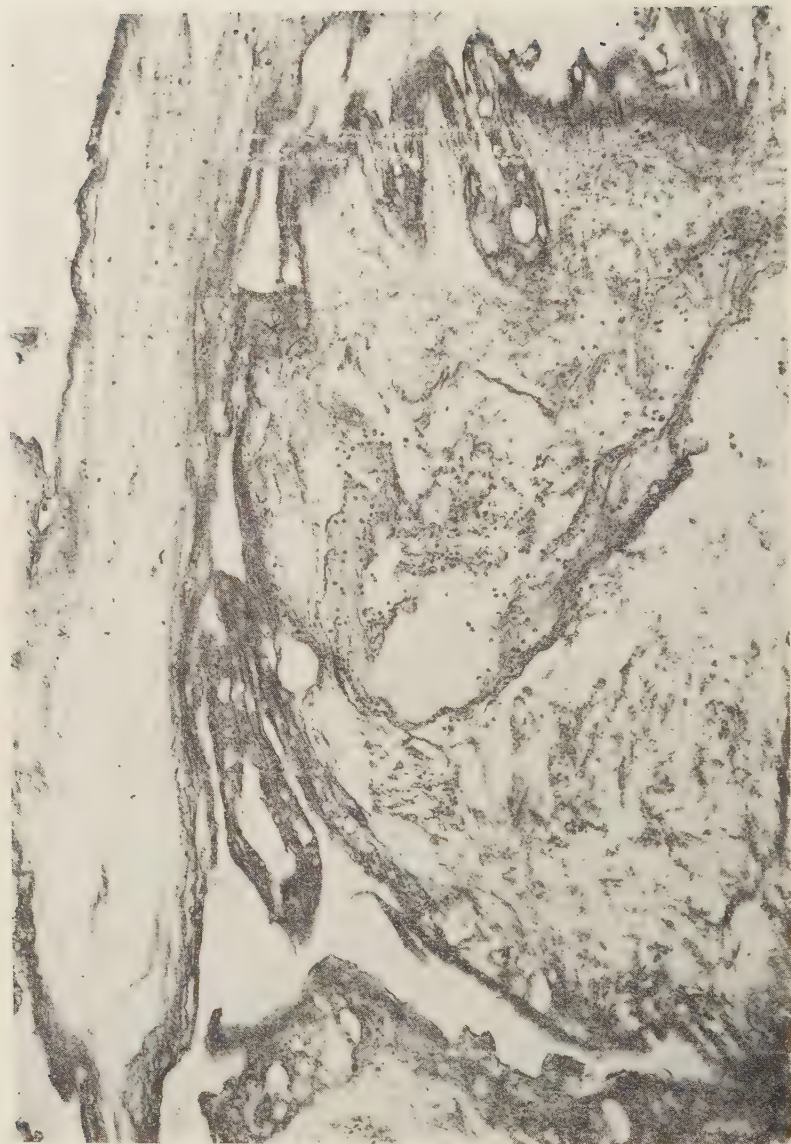


Photo 2. — Asthme (sous traitement mucolytique), la viscosité est élevée. Noter le mucus très colorable, la présence de filaments longs et enroulés, des zones de mucus fragmenté et des trainées leucocytaires.

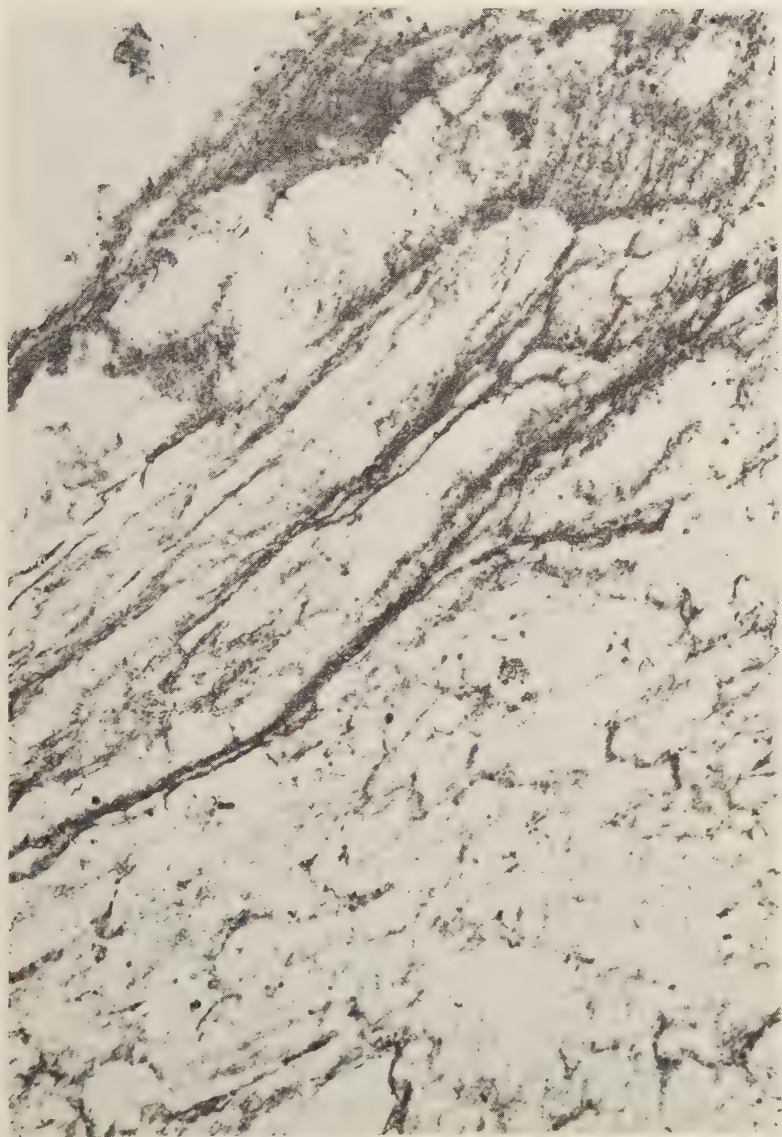


Photo 3. — Bronchite chronique (sous traitement mucolytique). La viscosité est moyenne (50 à 100 à la vitesse 6). Noter la fragmentation, la présence de fibres longues, épaisses ou grêles. Lymphocytose.

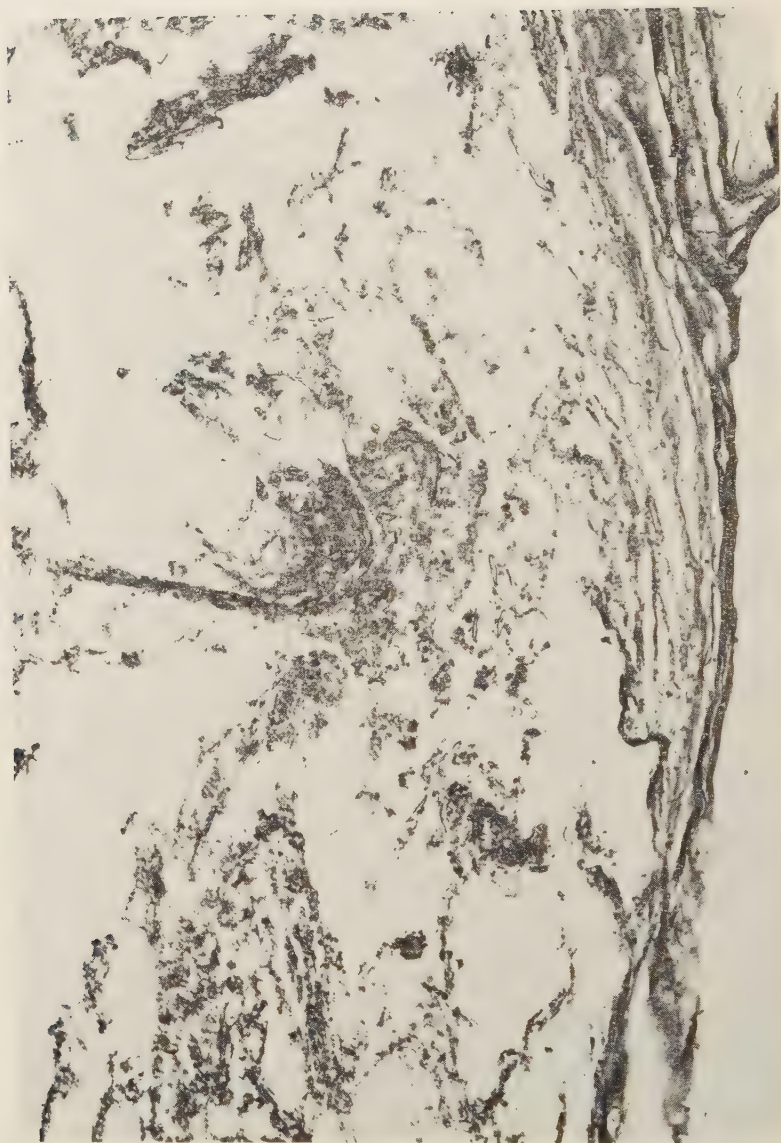


Photo 4. — Bronchite chronique (sous traitement mucolytique). La viscosité est très faible (inférieure à 50 à vitesse 6). Noter le mucus peu dense, peu colorable, très fragmenté, quelques fibres déliées. Leucocytose modérée.

*Les photos sont de G. RAGONNAUD*

### III. — RESULTATS SELON LES THERAPEUTIQUES

Une étude comparative des médications utilisées en clinique est figurée sur le tableau 12.

1° *L'antibiothérapie* entraîne rarement une modification de viscosité. Le passage de l'état purulent à l'état muqueux a montré, certes, une diminution de volume de l'expectoration mais la viscosité est restée maxima ou a augmenté.

Burgi (1965) pense que les bactéries qui détruisent les M.P.S. perdent cette propriété sous l'influence des antibiotiques. Par conséquent la viscosité reste élevée ou augmente. Nos constatations histologiques semblent confirmer ce processus en montrant une augmentation du mucus colorable chaque fois que l'infection diminue.

#### 2° *Les médications fluidifiantes :*

Rhinathiol et Bisolvon, utilisés *seuls et par voie orale*, ont donné des résultats comparables : une chute de viscosité, après un certain temps de latence (2 jours environ), avec laquelle coïncide une augmentation de volume des expectorations. Puis, après la phase de mucolyse (5 jours en moyenne), on constate un retour aux valeurs initiales élevées de viscosité parallèlement à la diminution de volume; ce que l'on peut interpréter soit comme un épuisement de l'effet du médicament, ou plutôt comme un retour à la normale de la sécrétion bronchique. Nous avons vérifié histologiquement que la fragmentation persiste après 10 jours de traitement, mais s'ajoute une densification du mucus colorable (photo 1) qui explique les chiffres élevés de viscosité.

*Les aérosols* (Bisolvon, Mucomyst, Trypsine), entraînent une chute rapide et très marquée de la viscosité, mais leur action est *temporaire*. Le bisolvon n'a aucun effet secondaire, au contraire du « mucomyst » et de la « trypsine » qui ont une action trop brutale. Nous avons relevé dans la littérature des cas d'inondation bronchique. D'autre part, le « mucomyst » peut entraîner des réactions fébriles, voire même un bronchospasme chez les asthmatiques.

L'alevaire en aérosol, agent mouillant, provoque souvent une augmentation de volume. Il semble que ce type de médication n'entraîne pas toujours une chute de viscosité. Nos cas personnels (3) ne sont pas suffisants pour l'affirmer.

L'emploi de Pulmofluide, composé d'anciens expectorants, nous a confirmé son action fluidifiante : augmentation de volume et diminution de viscosité de l'expectoration.

ETUDE COMPARATIVE DES MEDICATIONS UTILISEES EN CLINIQUE (tableau 12)

| TRAITEMENT                                                 | NOMBRE | VARIATIONS<br>DE VOLUME | ETUDE DE L'EXPECTORATION  |                                |
|------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
|                                                            |        |                         | VARIATION<br>DE VISCOSITE | CORRELATION<br>HISTOLOGIQUE    |
| ANTIBIOTIQUES<br>(VOIE ORALE)                              | 19     | .                       | MAXIMA<br>OU              | M.P.S. ↗                       |
| RHINATHIOL<br>(VOIE ORALE)                                 | 40     | • Puis                  | • LENTE puis ↗            | M.P.S. FRAGMENTE +++           |
| BISOLVON<br>(VOIE ORALE)                                   | 41     | • Puis ↗                | • LENTE puis ↗            | M.P.S. FRAGMENTE +++           |
| BISOLVON AEROSOLS                                          | 20     | • Puis                  | • puis ↗                  | M.P.S. FRAGMENTE +++           |
| BISOLVON<br>OU RHINATHIOL<br>ANTIBIOTIQUES<br>(VOIE ORALE) | 45     | • Puis ↗                | ↗ LENTE puis :            | M.P.S.<br>M.P.S. FRAGMENTE +++ |
| ACETYLCYSTEINE<br>MUCOMYST<br>(AEROSOL)                    | 6      | .                       | :                         | M.P.S. FRAGMENTE ++++          |
| TRYPSINE (AEROSOL)                                         | 2      | .                       | •                         | M.P.S. FRAGMENTE +++           |
| ALEVAIRE (AEROSOL)                                         | 3      | .                       | 0                         | NON MODIFIE                    |
| PULMOFLUIDE<br>(VOIE ORALE)                                | 2      | .                       | •                         | M.P.S. FRAGMENTE ±             |
| 746 C.E.R.M.<br>(VOIE ORALE)                               | 5      | .                       | ~                         | M.P.S. FRAGMENTE ++            |
| ATROPINE I.M.                                              | 1      | .                       | •                         | NON MODIFIE                    |

L'association des nouvelles thérapeutiques mucolytiques (Rhinatol ou Bisolvon) aux antibiotiques semble raccourcir l'évolution de la maladie ; leur action venant compléter celle de l'antibiotique, antisécrétoire et anti-infectieuse.

Un *fait anecdotique* est venu confirmer la fidélité des résultats obtenus : les mesures effectuées quotidiennement chez un malade montraient des variations en apparence anarchiques, des chiffres très bas au début succédant à des valeurs extrêmement élevées. En fait l'élévation de la viscosité correspondait chaque fois à une injection d'*atropine* faite avant un examen bronchoscopique.

#### IV. — RESULTATS SELON LES INDICATIONS

Comme le montre le tableau 13 on doit distinguer la bronchite chronique au début (où l'on note 86 % de chute de viscosité) des bronchites chroniques compliquées d'insuffisance respiratoire, avec modification des gaz du sang (62 %).

Nous sommes surpris par la très faible action des médications fluidifiantes sur les bronchopneumopathies chroniques post-tuberculeuses et post-silicotiques, de même que sur les asthmes purs (20 %).

Les asthmes compliqués d'insuffisance respiratoire répondent de la même façon que les bronchites chroniques compliquées d'insuffisance respiratoire (62 %).

Les résultats obtenus dans les dilatations des bronches sont intéressants. Mais dans les cancers, ils sont difficilement interprétables, car les chiffres sont souvent très bas au départ.

Une action discrète mais intéressante est à noter dans les bronchopneumopathies aiguës.

Enfin, rappelons que l'étude clinique a montré une concordance entre les chutes de viscosité et l'amélioration des signes fonctionnels facilitation de l'expectoration, dyspnée.

#### V. — ESSAI STATISTIQUE

Nous n'avons pas pu faire d'études statistiques comparatives, chez un malade, car le chiffre 100 représente une limite à la vitesse de 1,5 tour par minute et il correspond à une viscosité réelle (s'il s'agissait d'un fluide newtonien) égale ou supérieure à 400 centipoises.

ETUDE DE L'EFFET VISCOSIMETRIQUE  
DES DIFFERENTS TRAITEMENTS MUCOLYTIQUES  
EN FONCTION DES INDICATIONS

| INDICATION                              | NOMBRE | VISCOSITE<br>ABAISSEE | POURCENTAGE DE<br>VISCOSITE<br>ABAISSEE |
|-----------------------------------------|--------|-----------------------|-----------------------------------------|
| BRONCHITE CHRONIQUE                     | 21     | 18                    | 86 %                                    |
| BRONCHITE CHRONIQUE<br>+ I.R.           | 39     | 24                    | 62 %                                    |
| D.D.B.                                  | 14     | 9                     | 64 %                                    |
| ASTHME PUR                              | 5      | 1                     | 20 %                                    |
| ASTHME + I.R.                           | 37     | 23                    | 62 %                                    |
| BRONCHOPNEUMOPATHIE<br>CHRONIQUE + I.R. | 20     | 4                     | 20 %                                    |
|                                         | 14     | 6                     | 42 %                                    |
| BRONCHOPNEUMOPATHIES<br>AIGUES          | 25     | 14                    | 56 %                                    |
| TOTAL                                   | 165    |                       |                                         |

Par contre, nous avons fait une étude statistique corrélatrice du pourcentage de *chute de viscosité* dans deux groupes de sujets :

- le groupe I — 25 malades, traités soit par mucolytiques, soit par antibiotiques (2 diminutions).
- le groupe II — 24 malades, traités par l'association mucolytique — antibiotique (10 diminutions).

Soit : N1 et N2 les effectifs.

P1 le pourcentage de diminution du groupe 1.

P2 le pourcentage de diminution du groupe 2.

Nous calculons les pourcentages statistiques d'amélioration :

— du groupe I :  $N1 = 25$

$$P1 = \frac{2}{25} = 0,08$$

— du groupe II :  $N2 = 24$

$$P = \frac{10}{24} = 0,24$$

— de l'effectif total :

$$P = \frac{10 + 2}{24 + 25} = \frac{12}{49} = 0,24$$

Nous vérifions les conditions d'utilisation :

Nous effectuons le test statistique :

$$\frac{P1 + P2}{PQ + PQ \frac{1}{2}} = \frac{0,34}{(0,0073 + 0,0076) \frac{1}{2}} = \frac{34}{149} = \boxed{2,8}$$

$\frac{N1}{N2}$

$$N1 P = 25 \times 0,24 = 6,0$$

$$N1 Q = 25 \times 0,76 = 19$$

$$N2 P = 24 \times 0,24 = 5,8$$

$$N2 Q = 24 \times 0,76 = 18,2$$

Le résultat est significatif avec un risque inférieur à 1 %.

Nous pouvons en conclure que l'action fluidifiante de l'association antibiotique-mucolytique est plus efficace que lorsque ces médications sont employées seules.



## CONCLUSIONS

---

1° Après un rappel des facteurs physiologiques, biochimiques, histologiques, contribuant aux qualités physiques du mucus, nous essayons de donner une définition rhéologique de l'expectoration. L'histoire des matériels et méthodes utilisées nous a montré les difficultés qu'avaient rencontrées les différents auteurs. Leurs techniques étant variées, on conçoit que leurs résultats soient difficilement comparables.

2° Nous avons choisi, pour notre étude, le micro viscosimètre rotatif cône-plateau, construit par la firme Brookfield, pour sa simplicité, son entretien facile, et son prix peu élevé. Son principe de fonctionnement est adapté à l'étude des fluides non-newtoniens dont fait partie l'expectoration. Cependant, il présente des limites, il ne mesure pas avec fidélité la viscosité de l'expectoration à des taux de cisaillement (vitesse de rotation) faibles; et il ne nous permet pas un enregistrement continu de la courbe d'écoulement de l'échantillon à étudier. C'est pourquoi nous nous sommes limités à effectuer trois mesures, pour chaque échantillon, aux vitesses 6, 3 et 1,5 tours par minute, par ordre décroissant.

3° Cette technique ne représente qu'un moyen d'exploration approximative de l'expectoration; elle nous donne toujours, par sa répétition chez un même malade, des renseignements précieux, confirmés par une étude histologique corrélatrice.

Les mesures ainsi obtenues fidèles et reproductibles, permettent la comparaison de l'activité des diverses médications sur la muqueuse bronchique et l'étude de leur mode d'action.

4° Les expectorations recueillies tous les matins sont soumises à une préparation particulière : Elles sont débarrassées de leur phase aqueuse contenant les produits issus de la transsudation capillaire et ceux de la contamination salivaire par lavage doux. Après centrifugation, la fraction fluide est éliminée. La fraction géliniforme restante est dialysée pendant une nuit. Le mucus fibrillaire de

l'expectoration ainsi préparé est utilisé pour notre étude viscosimétrique et histologique.

5° Les données objectives de la viscosimétrie sont complétées :

— par une étude clinique : étiologie, modifications cliniques (toux, dyspnée, facilitation de l'expectoration), modifications radiologiques, modifications fonctionnelles (spirométrie, gaz du sang, Peak Flow Meter, DLCO), scintigraphie, parfois, examen bronchoscopique.

— par une étude l'expectoration : variation journalière du volume, modifications macroscopiques, bactériologie, modifications histologiques par coloration au bleu alcyan (technique de Delage) : appréciation de la qualité et quantité relative des fibres du Mucopolysaccharides acides. Appréciation du degré d'infection.

6° De ce travail, nous avons tiré des conclusions d'ordre général :

— Habituellement la viscosité spontanée de l'expectoration des bronchitiques, qu'elle soit muqueuse ou purulente, est très élevée (sauf dans les cas de cancers où elle est généralement basse).

— Il existe, dans un grand nombre de cas une corrélation inverse entre variation de viscosité et de volume. La chute de viscosité s'accompagne de l'augmentation de volume de l'expectoration.

— Les fibres de mucopolysaccharides acides qui représentent un des trois systèmes de fibres responsables de la viscosité sont modifiées en qualité et quantité sous l'influence des thérapeutiques : elles sont fragmentées par les médications à visée mucolytique; par contre leur quantité relative augmente sous traitement antibiotique isolé et lorsque le volume de la sécrétion diminue.

— La diminution de viscosité, sous l'influence des thérapeutiques fluidifiantes est temporaire.

— La chute de viscosité s'accompagne souvent mais non régulièrement d'une amélioration clinique, car d'autres facteurs entrent alors en jeu (ciliature bronchique, courant aérien).

7° Une étude statistique corrélatrice du pourcentage de *chute de viscosité* de 2 groupes de sujets : le premier traité par antibiotiques ou par mucolytiques seuls, le second traité à la fois par antibiotiques et mucolytiques, nous montre que les résultats obtenus sont significatifs avec un risque inférieur à 1 % pour cette association.

Ce fait confirme que chez les bronchitiques chroniques souvent surinfectés, il convient d'associer aux mucolytiques récents, un antibiotique. Cependant la fluidification de l'expectoration ne doit pas faire oublier les thérapeutiques majeures de l'insuffisance respiratoire.

*En conclusion* : Lorsqu'on sait que la bronchite chronique et ses complications constituent par leur fréquence et leurs conséquences, un problème médico-social, il convient d'attacher une importance toute particulière d'une part, aux nouvelles méthodes d'exploration de la sécrétion bronchique et, d'autre part, à l'étude de toute nouvelle substance chimique susceptible de la modifier. A cet égard les procédés viscosimétriques doivent permettre une meilleure adaptation de la thérapeutique fluidifiante à chaque cas particulier.

La viscosimétrie des expectorations méthode simple, pratique et utilisable dans le laboratoire de biologie clinique doit trouver sa place parmi les examens complémentaires de routine d'un service de Pneumologie.

Vu, le Président de Thèse,  
Le 5 décembre 1969.  
*Le Professeur,*  
C. MOLINA.

Vu, le 5 décembre 1969.  
*Le Doyen,*  
G. MEYNIEL.

*Vu, permis d'imprimer*  
*N° M 4369*  
*Le 20 décembre 1969*  
*Le Doyen,*  
*G. MEYNIEL.*



## BIBLIOGRAPHIE

---

- ABUL, HAJ (S.K.), RINEHART (J.F.). — Fuschin, aldehyde staining of sulphated mucopolysaccharides and related substances. *J. Natn. Canc. Inst.* 1952, 13, 232.
- AIACHE (J.M.). — Viscosimétrie : méthode d'étude de l'activité pharmacologique des fluidifiants bronchiques. 7<sup>e</sup> Congrès des Sociétés de Pharmacie du Sud de la Loire, Clermont-Ferrand, septembre 1969. *Lab. Pharm.* (sous presse).
- AIACHE (J.M.). — Viscosimétrie des expectorations. Communication faite aux 7<sup>e</sup> journées d'actualités Pneumophthisiologiques, Clermont-Ferrand, novembre 1969. A paraître.
- AMEUILLE (P.), LE MOINE (J.M.), PALEY (P.Y.). — Rétention bronchique. *La Presse médicale*, 12 avril 1947, vol. 55, 241.
- ANDERSON (G.). — A clinical trial of a mucolytic Agent, acetylcysteine in chronic bronchitis. *Brit. J. Dis. Chest*, 1966 (avril), 60, 101, 103.
- ARMSTRONG (J.B.), WHITE (J.C.). — Liquefaction of viscous purulent exudates by desoxyribonuclease. *Lancet*, 1950, 2, 739.
- ASSELAIN (R.), UZZAN (D.), ARNAUD (J.), STERN (J.). — A propos d'une expérimentation clinique d'un fluidifiant du mucus bronchique en aérosols. Le Nacétyl-L-Cystéine. *Sem. des Hôp.* 1966, 42, 293, 304.
- ASSELAIN (R.), UZZAN (D.), ROUSSEL (P.), DEGAND (P.). — Etude clinique anatomique et biochimique d'une observation de cancer bronchiolo-alvéolaire hypersécrétant. Colloque International Path. Thorac., Lille, 1968, Hypersécrétion bronchique p. 101.
- ATASSI (M.Z.), BARKER (S.A.), HOUGHTON (L.E.) and MULLARD (K.S.). — Mucoproteins of bronchial mucus. *Nature* (London). 1961, 192, 1 269.
- ATASSI (M.Z.), BARKER (S.A.) et STACEY (M.). — Neuranimic acid and its relation to chronic bronchitis. III-carbohydrate constituents of sputum. *Clin. Chim. Acta.* 1962, 4, 823, 827.

- ATASSI (M.Z.), BARKER (S.A.), STACEY (M.). — Neuranimic acid and its relation to chronic bronchitis. IV-isolation of homogeneous mucoproteins. *Clin. Chim. Acta.* 1962, 7, 588, 591.
- ATASSI (M.Z.), BARKER (S.A.), STACEY (M.). — Neuranimic acid and its relation to chronic bronchitis. V-class column electrophoresis of sputum. *Clin. Chim. Acta.* 1962, 7, 706, 709.
- BALDAMUS (M.), GRIES (G.). — Über das Verhalten von Mukopolysacchariden, Mukoproteiden und Stickstoff des sputums unter dem Einfluss von N-Cyclohexyl-N. méthyl (2 amino - 3,5 dibrombenzyl) ammoniumchlorid. *Therap. Umschau.* 1965, 22, 362, 364.
- BALDAMUS (U.), GRIES (G.). — Jodbestimmung im Bronchialsekret bei Medikation von N-cyclohexyl-N-methyl (2 amino - 3,5 dibrombenzyl) ammoniumchlorid. *Arzneimittel - Forsch.* 1967, 17, 870, 871.
- BALDRY (P.E.), TALL (R.). — An investigation into the use of organidin as a mucolytic agent. *Brit. J. Dis. Chest.* 1963, 57, 99.
- BALDRY (P.E.), JOSSE (S.E.). — The measurement of sputum viscosity. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, 98, 392, 398.
- BAMBERG (H.). — Erfahrungen mit Bisolvonamid bei Erkrankungen des Respirationstraktes. *Méd. Welt.* 1968, 37, 1 997, 2 000.
- BANG (B.G.) and BANG (F.B.). — Responses of the upper respiratory mucosa to dehydration and infection. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1963, 106, 625.
- BARNETT BRIAN (B.SC.) and DULFANO MAURICIO (J.), BROOKLIN (M.D.). — Sputum viscoelasticity : a New Methodology. 35 th. Annual Meeting of the american College of Chest. physicians (Abstracts). Sept. 1969, vol. 56, n° 3, 241, 242.
- BARTMANN (K.), BRANDT (H.J.) et BLISSE (A.). — Untersuchungen über Neisserien bei Bronchopulmonalen Infekten. *Méd. thor.* 1963, 20, 341, 57.
- BASCH (F.P.), HOLINGER (P.), PONCHER (H.G.). — Physical and chemical properties of sputum. *Amer J. Dis. Child.* 1941, 62, 981, 1 149.
- BATES (D.V.). — Summary of symposium on structure, function and measurement of respiratory cilia. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1966, 93 (Supplément p .182).
- BELANGER (L.F.). — Autoradiographie visualization of sulphur. 35 incorporation and turnover by the mucous glands of the gastrointestinal tract and other soft tissues of rat and hamster. *Anat. Rec.* 1954, 118, 755, 772.

- BELANGER (L.F.). — Comparaison between different histochemical and histophysical techniques as applied to mucus, secreting cells. *Ann. N.Y. Acad. of Sciences*, 30 March 1963, vol. 106, art. 2, 364, 378.
- BERNSTEIN (I.L.) et AUSDENMOORE (R.W.). — Lactogenic bronchospasm, occuring during clinical trials of a new mucolytic agent, Acetylcysteine. *Dis. Chest.* 1964, 46, 469, 473.
- BESCOL, LIVERSAC (J.). — Les mucopolysaccharides étudiés par la fixation du radio-sulfate. *Ann. d'Histochimie*, 1958, 3, 309, 365.
- BIGNARDI (C.), AURELI (G.), BALDUINI (C.) et CASTELLANI (A.A.). — Sulfosialopolysaccharide peptide from dog submaxillary gland. *Biochem biophys. Res. Comm.* 1964, 17, 310. *Clinical Ald.* 62 : 748a.
- BINET (L.), BOURLIERE (F.). — Le mucus bronchique, sa sécrétion, son rôle. *Sem. Hôp. Paris*, 1944, 20, 284, 286.
- BISERTE (G.), HAVEZ (R.) et CUVELIER (R.). — Les glycoprotéides des sécrétions bronchiques. *Exposés Ann. Biochim. Méd.* 1963, 24, 85, 120.
- BISERTE (G.), HAVEZ (R.), VOISIN (C.), ROUSSEL (P.) et DEGAND (P.). — Eléments biochimiques de structures du mucus bronchique normal et pathologique. *Méd. et Hyg.* 1965, 23, 577.
- BISERTE (G.), HAVEZ (R.), VOISIN (C.), GERNEZ-RIEUX (Ch.), DELAHOUSE, CUVELIER (R.). — Etude de la Composition protidique de l'expectoration dans les bronchorrhées chroniques. I. - Apport des méthodes électro-immuno-électrophorétiques. *Lille Médical*, 1961, 6, p. 51.
- BLANSHARD (G.). — The viscometry of sputum. *Arch. Middlesex Hosp.* 1955, 5, 22.
- BLANSHARD (G.). — Sputum viscosity and post operative pulmonary atelectasis. *Dis. Chest.*, 1960, 37, 75.
- ELASI (A.), OLIVIERI (D.) et RABINOVICI (A.). — Dysprotéïnémie au cours de diverses affections pulmonaires et bronchiques chroniques. *Poumon et cœur*, 1967, 23, 807.
- BOURGEOIS (P.), BOURGEOIS (D.). — The use of proteolytic enzymes in respiratory pathology. *Brit. J. Clin. Proct.*, 1964, 18, 533.
- BOURRILLON (R.) et MICHON (J.). — Résolution et détermination quantitative par chromatographie sur papier des glucides liés aux protides. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1959, 41, 267.
- BOYD (E.M.). — Expectorants and respiratory tract fluid. *Pharmacol. review*, 1954, 6, 521, 542.

- BOYD (E. M.), KNIGHT (L. M.). — The expectorant action of cephaeline, emetine and 2 - deshydroemetine. *J. pharm. Pharmacol.* 1964, 16, 118, 124.
- BOYD (E. M.), SHEPPARD (E. P.). — The affect of steam inhalation of volatile oils on the output and composition of respiratory tract fluid. *J. of Pharmacol. and exp. therap.* 1968, 163, n° 1, 250, 256.
- BRODSKY (I.) and MAYOCK (R. L.). — Pulmonary alveolar proteinosis : Remission after therapy with trypsin and chymotrypsin. *New. Eng. J. Med.*, 1961, 265, 935.
- BROGAN (T. D.). — The carbohydrate complexes of bronchial secretion. *Biochem. J.*, 1959, 71, 125, 131.
- BROGAN (T. D.). — The high molecular weight components of sputum. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1960, 41, 228, 297.
- BROUET (G.), CHRETIEN (J.). — Histologie des éléments sécréteurs bronchiques (Etude morphologique, physiologique et pathologique). *Les Bronches*, Janv. Févr. 1956, vol. VI, n° 1, 7, 96.
- BROUET (G.), CHRETIEN (J.). — Histologie des éléments sécréteurs bronchiques (Etude morphologique, physiologique et pathologique). *La Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol.*, 1957, 5, 739, 788.
- BRUCE (R. A.), QUINTON (K. C.). — Effect of oral alpha-chymotrypsin on sputum viscosity. *Brit. Med. J.*, 1962, 1, 282.
- BRUCE (R. A.) et KUMAR (V.). — The fibre systems of sputum : signifi-  
fiance and simple techniques of demonstration. *Lab. Practice.* 1967, 16, 316, 7.
- BRUCE (R. A.). — The effect of a derivate of vasicine on bronchial mucus. *Colloque International Path. Thorac.* Lille 1968. Hypersécrétion bronchique p. 257.
- BUCK (R. C.) et WILHEIM (D. C.). — The influence of cortisone on the regeneration of tendon and tracheal epithelium in the rat. *The. Brit. J. of Exper. Path.* 1952, 33, 562.
- BUHRMESTER (C.). — A. Study of the hydrogenion concentration, ni-  
trogencontent and viscosity of nasal infection. *Ann. of Otol. Rhinol. Laryngol.* 1933, Tome XLII, n° 4, 1041, 1057.
- BUKANTZ (S. C.) and BERNIS (A. W.). — Studies with sputum :  
I - Initial observations on the chemical nature and blood group substance content of asthmatic sputum. *J. Allerg.*, 1958, 29, 29, 43.
- BUKANTZ (S. C.) et BERNIS (A. W.). — Studies with sputum :  
II - Antigenicity of asthmatic sputum. Hemagglutining and precipi-  
tating activites of rabbit antisputum sera. *J. Allergy*, 1962, 33, 153.

- BUKANTZ (S.C.) et BERNIS (A.W.). — Studies with sputum : III - Paper electrophoresis and gel diffusion of the fast moving component as albumin. *Ann. Rev. Resp. Dis.* 1962, 85, 351.
- BURGI (H.). — Mucoproteins and sputum viscosity. *Lancet*, 1964, 2, 644.
- BURGI (H.). — Die Viskosität des purulenten und sterilen. Sputum bei chronischer Asthmabronchitis. *Med. Thorac.*, 1964, 21, 156, 167.
- BURGI (H.), REGLI (J.), MEDICI (T.). — L'examen des différents systèmes de fibres dans les expectorations des asthmatiques et des bronchitiques chroniques : acquisitions récentes. *Méd. et Hyg.*, 1965, 23, 1169, 1171.
- BURGI (H.). — Erste klinisch experimentelle Erfahrungen mit dem mucolyticum Bisolvon. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1965, 95, 274, 278.
- BURGI (H.), BURGI (H.), LANDIS (E.). — Studies on the soluble proteins of bronchial secretion in patients with chronic obstructive bronchitis during mucolytic treatment. *Med. Thorac.*, 1967, 24, 379, 383.
- BURGI (H.), WIESMANN (U.), RICHTERICH (R.), REGLI (J.), MEDICI (T.). — New Objective criteria for inflammation in bronchial secretions. *Brit. Méd. J.* 1968, 2, 654, 656.
- BURGI (H.) et KLEBER (A.). — Les sécrétions bronchiques purulentes, un problème thérapeutique. *Colloque International Pathol. thorac.* Lille. 1968. Hypersécrétion bronchique p. 219.
- BURGI (H.). — Modification des crachats au cours de l'infection bactérienne et durant le traitement antibiotique. Communication faite aux 7<sup>e</sup> journées d'actualités Pneumophtisiologiques, Clermont-Ferrand, Novembre 1969 (A paraître).
- CARBONNELL (L.M.). — Histochemie des mucopolysaccharides de l'épithélium de revêtement et des cellules muqueuses du col de la muqueuse gastrique humaine. *Ann. d'Histochemie.* 1962, Vol. 7, n° 2, 7, 16.
- CARSON (S.), GOLDHAMER (R.) et CARPENTIER (R.). — Mucus transport in the respiratory tract. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1966, n° 3, part. 2, 86, 92.
- CHERNICK (W.S.) and BARBERO (G.J.). — Composition of tracheo-bronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas and bronchiectasis. *Pediatrics*, 1959, 24, 739
- CHERNICK (W.S.), BARBERO (G.J.) and EICHEL (H.J.). — In vitro evaluation of effect of enzymes on tracheobronchial secretions from patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1961, 27, 589, 596.

- CHERNICK (W.S.), BARBERO (J.G.). — Studies on human tracheo-bronchial secretions in normal and pathophysiological conditions. *Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 30 march 1963, Vol. 106, art. 2, 698, 708
- CHERNIACK (R.M.) and CHERNIACK (L.). — Respiration in Health and Disease. *W.B. Saunders Company Ed.*, Philadelphia, 1951, 355.
- CHERNIACK (R.M.). — The management of respiratory failure in chronic obstructive lung disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1965, 121, 942.
- CHODOSH (S.). — New methodology in sputum rheology. Presented at the meeting of Easter Section, American Thoracic Society, Hartford, Connecticut. October 22, 1965.
- CHODOSH (Stanford). — New methodology in sputum rheology. *Dis. Chest.*, 1967, 51, 568 (abstract).
- CLELAND (W.W.). — Dithiothreitol, a new protective reagent for SH groups. *Biochemistry (Wash.)* 1964, 3, 480.
- CONSTANTIN. — Problèmes pratiques de l'humidification en ventilation artificielle. Communication faite aux 7<sup>e</sup> journées d'actualité Pneumophysiologique, Clermont-Ferrand. Novembre 1969. A paraître
- COPLEY (A.L.), THORLEY (R.S.). — Apparatus for measurement of viscosity and wall adherence in flow properties of properties and other biological systems. *Pergamon Press*, Oxford, England 1960, 361, 368.
- CORBEEL (C.), BERTRAND (J.) et RISACK (L.). — Etude clinique comparative d'une nouvel agent mucolytique mercapto-dérivé (ucb 3 933). *Colloque International, Path. Thorac.*, Lille, 1968. Hypersécrétion bronchique p. 261.
- CRAGG (J.) and SMITH (S.G.). — Some properties of respiratory tract mucus. *Arch. Intern. Med.*, 1961 (Janv.), 107, 81, 87.
- CUVELIER (R.). — Etude des glycoprotides de l'expectoration. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Lille 1962, n° 46 (Dactylographié.)
- DALHMAN (T.). — Mucous flow and ciliary activity in the trachea of the healthy rats. *Acta Physiol. Scand.*, 1956, 36 (supplément 123).
- DAMMANN (J.F.) Jr. — Indications for tracheostomy : conference on respiratory failure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1965, 121, 849.
- DECLERCQ (F.), MARMENDIER (Cl.) et STRYCKMANS (P.). — Electrophorèse des sécrétions prélevées dans les bronches. *Acta. Tauberc. Belg.*, 1959, 50, 5.

- DEGAND (P.). — Agents mucolytiques et structures du mucus bronchique. Thèse pour le doctorat en Médecine. Lille, 1964-1965, n° 10 (Dactylographié).
- DEGAND (P.), ROUSSEL (P.), RANDOUX (A.), DEWAILLY (P.). — Variations des glycopeptides neutres carboxyliques et sulfatés dans différents états d'hypersécrétion bronchique. Etude biochimique. *Colloque International Path. Thorac.*, Lille 1968. Hypersécrétion bronchique p. 89.
- DEGAND (P.), DUCHATELLE (P.), ROUSSEL (P.), WALLAERT (C.). — Dosage des inhibiteurs trysiques comme méthode de classification des sécrétions bronchiques. *Colloque International Path. Thorac.*, Lille 1968. Hypersécrétion bronchique p. 115.
- DE HALLER (R.) and REID (C.). — Adult chronic bronchitis, morphology, histochemistry and vascularisation of the bronchial mucous glands. *Med. Thorac.* 1965, 22, 549.
- DELAHOUSE (P.). — Les cancers bronchio-alvéolaires avec bronchorrhée incoercible. Contribution à l'étude biochimique, électrophorétique et immunoelectrophorétique de l'expectoration. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Lille 1960, n° 78 (Dactylographié).
- DELAGE (J.). — Méthodes d'étude histologique. Communication faite aux 7<sup>e</sup> Journées d'actualités Pneumophthisiologiques, Clermont-Ferrand. Novembre 1969. A paraître.
- DENNIS (E.G.), HORN BROOK (M.M.) et ISHIZAKA (K.). — Serum proteins in sputum of patients with asthma. *J. Allergy* 1964, 35, 464.
- DENTON (R.). — Bronchial obstruction in cystic fibrosis : Rheological factors. *Pediatrics*, 1960, 25, 611.
- DENTON (R.). — The rheology of human lung mucus. *Ann. N.Y. Sci.*, 1963, 106, 746.
- DENTON (R.), FORSMAN (W.), HWANG (S.H.), LITT (M.), MILLER (C.E.). — Viscoelasticity of mucus. Its role in ciliary transport of pulmonary secretions. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1968, 98, 380.
- DICKSTEIN (B.). — Enzyme lysis of Asthmatic sputum. *Ann. Allergy*, 1959, 17, 784.
- DIPPY (J.E.) and DAVIS (S.S.). — Rheological assessment of mucolytic agents on sputum of chronic bronchitis. *Thorax*, 1969, 24, 707, 713.
- DUHAMEL (J.). — Physique. *Masson Ed.* 1963, 191, 202.
- DULFANO (Mauricio J.), DULFANO (M.D.) and PAUL GLASS. — An Effective mucolytic Aerosol in Chronic Bronchitis. *J.A.M.A.*, Fév. 17, 1969, Vol. 207, n° 7.

- DUROUX Pierre. — Action de la cortisone et ses dérivés sur la sécrétion du mucus gastrique et bronchique. *Thèse Méd.* Paris, 1963, n° 1240.
- DWORKIN (B.R.), WOLACH (A.), and NECHELES (H.). — Recording viscometer for nonhomogeneous biological fluids. *J. Appl. Physiol.*, 1964, 19, 798.
- ELMES (P.C.), WHITE (J.C.). — Deoxyribonuclease in treatment of purulent bronchitis. *Thorax*, 1953, 8, 295, 300.
- ELMES (P.C.) and WHITE (J.C.). — The rheological problem in chronic bronchitis. *Proc. 2nd Int. Rheological Congress*, Oxford, 1953, p. 382.
- ENGELHORN (R.) et PUSCHMANN (S.). — Pharmacological studies in a substance with secretory activity. *Arzneim Forsch.*, 1963, 13, 474, 480.
- FALK (H.L.), KOTIN (P.), ROWLETTE (W.). — The response of mucus secreting epithelium and mucus to irritants. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 30 march 1963, Vol. 106, Art. 2, 583, 603.
- FARBER (S.M.), GORMAN (R.C.), WOOD (D.A.), GRIMES (O.F.), PHARR (S.L.). — Enzymatic debridement; particular reference to trypsin and desoxyribonuclease in control of cough and sputum associated with tuberculosis. *J. Thorac. Surg.*, 1954, 27, 45, 54.
- FARBER (S.M.) and others. — Metaplasia and dyskeratosis of bronchial epithelial cells following inhalation of trypsin and desoxyribonuclease. *Lab. Invest.* 1954, 3, 33, 38.
- FENDER (D.H.). — General physics and sound to advanced and scholarship level. *English University Press*, London, 1957.
- FISCHER (A.J.) and TEN PAS (R.H.). — Clinical Evaluation of Ascoxal, a New Mucolytic Agent, (Cleveland). *Anesth. Analg.*, 1966 (Sept. Oct.), 45, 531, 534.
- FLOREY (H.), CARLETON (H.M.), WELLS (A.Q.). — Mucus secretion in the Trachea. *Brit. J. of Path.* 1932, Tome XIII, p. 269, 284.
- FORBES (J.), WISE (L.). — Expectorants and sputum viscosity. *Lancet*, 1957, 273, 767.
- GABE (M.). — Techniques histologiques. *Masson Ed.*, 1968, 422, 423.
- GALY (P.). — Histologie et Physiologie des bronches. *Annales d'O.R.L.*, 1956, n° 5, 6, 351, 363.

- GANDOLFI (M.). — Contributo alla conoscenza delle sostanze mucopolisaccaridiche nell'epithelio bronchiale umano in condizioni normali e patologiche. *Annales d'Histoch.*, 1962, n° 1, 7 page 13.
- GAUDIER (B.), LELONG (M.). — L'utilisation de la Scarboxyl-Méthyl Cystéine (L.J. 206) dans l'asthme de l'enfant. *Le mouvement thérapeutique* p. 53, 56.
- GENETET (B.). — Mesure de la viscosité sanguine à l'aide du microviscosimètre Brookfield. Etudes expérimentale, clinique et thérapeutique. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Nancy, 1964, n° 22.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), BISERTE (G.), HAVEZ (R.), VOISIN (C.), ROUSSEL (P.), DEGAND (P.). — Etude de l'activité in vitro de différents agents réduisant la viscosité de l'expectoration. *Acta. Tubercul. Belg.*, 1964, 55, 138.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), HAVEZ (R.), VOISIN (C.), DEGAND (P.), ROUSSEL (P.), BISERTE (G.). — Les antigènes de la muqueuse bronchique humaine. *J. Franc. Méd. Chirur. Thorac.* 1967, 21, 477.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), BISERTE (G.), HAVEZ (R.), VOISIN (C.), CUVELIER (R.). — Etude biochimique de l'expectoration bronchique. *Pathol. Biol.* 1963, 11 729, 44.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), BISERTE, VOISIN (C.) et CUVELIER (R.). — Etude biochimique de l'expectoration au cours de la bronchite chronique. *J. Franc. Méd. et Chirur. Thorac.*, 1963, 17, 125, 133.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), BISERTE (G.), VOISIN (C.) et CUVELIER (R.). — Intérêt de l'étude biochimique des protéines de l'expectoration dans les cancers bronchio-alvéolaires. *J. Franc. Méd. et Chirur. Thorac.*, 1963, 17, 799, 811.
- GIBBONS (R.A.). — The sensitivity of neuraminosidic linkage in mucosubstances towards acid and towards neuraminidase. *Biochem. J.*, 1963, 89, 380.
- GOCO (R. V.), KRESS (M.B.), BRANTIGAN (O.C.). — Comparaison of mucus glands in the tracheo-bronchial tree of man and animals. *Ann. N.Y. Sci.* (30 march 1963). Vol. 106, Art. 2, 555, 571.
- GOLDFARB (H.), BUCHBERG (A.S.). — The rheology of human respiratory tract mucus and its relationship to ciliary activity. *Clin. Resp.*, 1964, 12, 291.
- GORDONOFF (von T.). — Über den Standort der expektorantien. *Therapeutische Umschau* 1965, 22, 309.
- GOTTSCHALK (A.). — Glycoproteins : their composition, structure and function. *B.B.A. Library*, Vol. 5, Elsevier, Amsterdam, 1966, p. 468.

- GOURJON (M.) née MONEYRON. — Essais relatifs à la composition protéique de l'expectoration. Thèse Clermont-Ferrand 1967.
- GUDBERG (C. E.) and THOMSEN (G.). — Inflammatory changes in the bronchial glands in chronic bronchitis. *Acta. Rheol. (Diagn.)*, Stockholm, 1954, 42, 269.
- HALE (C. W.). — Histochemical demonstration of acid polysaccharides in animal tissues. *Nature*, 1946, 157, 802.
- HAVEZ (R.), ROUSSEL (P.), DEDGANG (P.) and BISERTE (G.). — Isolement d'un sulfo-fucosido-glycopeptide du mucus bronchique précipité par le bromure de cétyltriméthylammonium. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1965, 159, 16, 676 ou 1 167.
- HAVEZ (R.), DEGAND (P.), ROUSSEL (P.), VOISIN (C.), BISERTE (G.), GERNEZ-RIEUX (Ch.). — Identification de  $\gamma$  A Globulines, de la kallicroïne et de la transferrine dans la muqueuse bronchique. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1966, 262, 1 777.
- HAVEZ (R.), MUH (J. P.), ROUSSEL (P.), DEGAND (P.), CARLIER (C.). — Caractères antigéniques particuliers aux immunoglobines humaines de la sécrétion. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1966, 262, 1 379.
- HAVEZ (R.), MUH (J. P.), BONTE (M.), BISERTE (G.). — Etude de  $\gamma$  A Glob du colostrum humain. *Clin. Chim. Acta.*, 1967, 15, 7.
- HAVEZ (R.), GUERRIN (F.), MUH (J. P.) et BISERTE (G.). — Caractérisation et isolement des immunoglobulines A de la muqueuse gastrique. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1966, 160, 571.
- HAVEZ (R.), DEMINATTI (M.), ROUSSEL (P.), DEGAND (P.), REN-DOUX (A.), BISERTE (G.). — Etude des glycoprotéines carboxyliques et sulfatées de la sécrétion bronchique humaine. *Clin. Chim. Acta.*, 1967, 17, 463, 477.
- HAVEZ (R.), ROUSSEL (P.), DEGAND (P.), BISERTE (G.). — Etude des structures fibrillaires de la sécrétion bronchique humaine. *Clin. Chim. Acta.*, 1967, 17, 281, 295.
- HAVEZ (R.). — Mode d'action biochimique des médications soufrées. Communication faite aux 7<sup>e</sup> Journées d'actualités Pneumophysiologique, Clermont-Ferrand. Nov. 1969. A paraître.
- HEILBRONN (A.). — Eine Neuemethode zur Bestimmung der viscosität lebender Protoplasten, *Jahb. Wiss. Butan.* 1922, 61, 284.
- HIRSCH (S. R.), KORY (R. C.), HAMILTON (L. H.). — Effect of saline, Alevoire and mucomyst on sputum volume and consistency. *J. Allergy*, 1965, 36, 211, 212.

- HIRCH (S.R.), KORY (R.C.), HAMILTON (L.M.). — Evaluation of changes in sputum viscosity with a new instrument. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1966, 94, 784.
- HIRCH (S.R.), KORY (M.D.). — An evaluation of the effect of mebulized N-acetylcystéine on sputum consistency. *Allergy* 1967, 39, 265, 273.
- HOWES (E.L.), HOWES (E.L.) Fr. and ARMITAGE (C.). — Enzymatic digestion of mucoproteins, *Proc. Exp. Biol. Med.* 1963, 113, 216.
- HURST (G.A.), SHAW (P.B.), LE MAISTRE (Ch.A.). — Clinical evaluation of a new mucolytic agent (5 052). *J. Amer. Med. Assoc.* 1962, 180, 769, 769.
- HURST (G.A.), SHAW (P.B.), LE MAISTRE (C.A.). — Laboratory and clinical evaluation of the mucolytic properties of Acetylcysteine. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, 95, 962, 970.
- HWANG (S.H.). — Viscoelastic behavior of biological fluids, *Ph. D. Thesis*, University of Pennsylvania, 1967.
- HWANG (S.H.) and LITT (M.). — The viscoelastic properties of mucus : Paper presented at the National Meeting, *Amer. Inst. Chem. Eng.*, Salt Lake City, May 1967.
- IBAYASHI (J.), ANZAI (I.), HOOD (J.E.), HYDE (L.) et CARPENTIER (C.M.). — Immunochemical analyses of bronchogenic carcinomatous sputum, with special reference to secretions - specific protein. *Diseases Chest.*, 1963, 44, 514.
- INOUE (S.) et YOSIZAWA (Z.). — Purification and properties of sulfated sialopolysaccharides, isolated from pig colonic mucosa. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1966, 117, 257.
- JOCHIMS (J.). — Zur methodik der Messung der Spinnfähigkeit ; nebst Spinnfähigkeitsunter - suchungen an Eiklar. *Kolloid. Ztschr.*, 1927, 43, 361, 366.
- JOLLES (P.). — In *Methods in Enzymology*, vol. 5, *Academic Press*, New-York, 1961, p. 137.
- JOLY (M.). — Viscosimétrie des solutions macromoléculaires et micellaires diluées. In *J. Loiseleur*, Tome I, 1 vol., *Masson Ed.*, Paris, 1963, p. 83.
- KASS (E.H.), GREEN (G.M.) et GOLDSTEIN (E.). — Mechanism of antibacterial action of respiratory system. *Bact. Rev.* 1966, 30, 488.
- KEAL (E.), REID (L.). — Methods of assessing changes in bronchial secretion including its viscosity. Communication faite aux 7<sup>e</sup> Journées d'actualités. Pneumophtisiologique, Clermont-Ferrand. Novembre 1969. A paraître.

- KEIMOWITZ (R.J.). — Immunoglobulins in normal human tracheo-bronchial washings. *J. Lab. Clin. Med.*, 1964, 63, 54.
- KING (R.). — Acetylcysteine in airway maintenance. *Lancet*, 1967, 1, 900, 901.
- KIESER-NIELSEN. — Mucin, Danks Videnskabs Forlag, Copenhagen, 1953.
- KRAHL (V.F.). — Anatomy of the mammalian lung, in Handbook of physiology, section 3 : Respiration, Vol. I, W.W. Fenn and H. Rahn, Ed., American Physiological Society, Washington, D.C., 1964.
- KRONDERG (G.) and TAKMAN (B.). — Bronchodilator Degredation Studies in Ascumist system-Worchester, Mass. *Asta Pharmeceutical Laboratory*, 1967.
- KUBICA (C.P.), DYE (W.E.), COLM (M.L.), MIDDLEBROOK (G.). — Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-cysteine sodium hydroxide for culture of mucobacteria. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1963, 87, 775.
- KWART (H.) and SHASHOUA (V.E.). — The structure and constitution of mucus, *trans. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 19, 595.
- LAMB (D.). — Intracellular developpement and secretion of mucus in the normal and morbid bronchial tree. *Ph. D. Thesis*, 1958, London University.
- LAMB (D.) and REID (L.). — Mitotic counts goblet cell increase and histochemical changes in mucus in rat bronchial epithelium during exposure to sulphur dioxide. *J. Path. Bact.*, 1968, 96, 8.
- LAMB (D.). — Acidic glycoproteins of the mucous glands of the bronchus in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Colloque International de pathologie thoracique*, Lille, Sept. 1968. Hypersécrétion bronchique p. 143.
- LANDE (M.). — Un agent mucolytique l'Acétylcystéine dans la prévention et le traitement des complications pulmonaires post-opératoires. *Presse Méd.*, 1965, 73, 2 491, 2 492.
- LAVAL (P.), MEYER (G.) et Mlle ROSIER. — Electrophorèse et immunoélectrophorèse des sécrétions bronchiques. *J. Fr. Méd. et Chirur. Thor.*, Juin-Juillet 1961, 15, n° 4, 583, 593.
- LAVAL (P.), MEYER (G.), BONNEAU (H.) et Mlle PONS. — Electrophorèse des protéines de l'expectoration, orientation diagnostique en pneumologie. *Marseille Médical*, 1965, 9, 689, 694.
- LAWSON (D.) and SAGGERS (B.A.). — N.A.C. and antibiotic in cystic fibrosis. *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 317.

- LECŒUR (P.). — Maladie des bronches : étude anatomio-physiologique, clinique et thérapeutique. 1 vol., *Vigot Ed.*, Paris 1950.
- LEGGAT (P.O.), VERITY (C.) and NEWELL (D.J.). — Chronic bronchitis, controlled trial of isoprenaline and chymotrypsin by inhalation. *Brit. Med. J.*, 1961 July, 2, 88, 90.
- LEVINE (I.), FLIEG (A.), SANSUR (M.) et WROBLEWSKI (F.). — Clinical implications of actic dehydrogenase activity in sputum. *J.A.M.A.*, March. 31, 1969, Vol. 207, 13.
- LIEBERMAN (J.). — Enzymatic dissolution of pulmonary secretions. *Amer. J. Dis. Child*, 1962, 104, 342.
- LIEBERMAN (J.) and KURNICK (N.B.). — Influence of deoxyribonucleic acid content on the proteolysis of sputum and pus. *Nature*, 1962, 196, 988.
- LIEBERMAN (J.) and KURNICK (N.B.). — Proteolytic enzyme activity and the role of desoxyribose nucleic acid (D.N.A.) in cystic fibrosis sputum. *Pediatrics*, 1963, 31, 1028.
- LIEBERMAN (J.) and KURNICK (N.B.). — The induction of proteolysis in purulent sputum by iodides. *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 1892.
- LIEBERMAN (J.), Mc. GAUGHEY (C.), TRIMMER (B.M.) and KURNICK (N.B.). — Inhibition of trypsin by deoxyribonucleic acid. *Arch. Biochem.*, 1965, 110, 601.
- LIEBERMAN (J.). — Inhibition of protease activity in purulent sputum by D.N.A. *J. Lab. Clin. Invest.*, 1967, 70, 595.
- LIEBERMAN (J.). — In vitro evaluation of the mucolytic action of urea. *J.A.M.A.*, 1967, 202, 694.
- LIEBERMAN (J.). — Measurement of sputum viscosity in a cone plate viscometer. I. - Characteristics of sputum viscosity. II. - Evaluation of mucolytic agents in vitro. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1968, 97, 654, 672.
- LIMBER (C.R.), REISER (H.G.), ROETTING (L.C.) et CURTIS (G.M.). — Enzymatic lysis of respiratory secretions by aerosol trypsin. *J. Am. Med. Ass.*, 1952, 149, 816.
- LISON (L.). — Histochimie et cytochimie animale. *Gauthier-Villard Ed.*, 1960, tome II, 409-419, 437-443, 746.
- LONG (E.R.). — The chemistry and chemotherapy of tuberculosis. *Ed. 3, Baillière Tindall and Cox, Ltd*, London, 1958, p. 237.
- LORIAN (V.), LACASSE (M.), LOV (N.). — Acetyl L. cysteine sputum homogenisation and its mechanism of action on isolation of tubercle bacilli. *Dis. Chest.*, 1967, 51, 275, 277.

- LUCAS (G.H.W) and HENDERSON (U.E.). — The effect of various drugs on the physical properties of mucus secretion. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1936, 54, 201.
- LUCAS (A.M.) and DOUGLAS (L.C.). — Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. *Arch. Otolaryn.* Chicago, 1935, 21, 285.
- Mc. CARTHY et REID (L.). — Intercellular mucopolysaccharides in the normal human bronchial tree. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1964, 49, 85.
- MASSON (P.), HEREMANS (J.F.) et PRIGNOT (J.). — Studies on the proteins of human bronchial secretions. *Biochim et Biophys. Acta.*, 1965, 11, 466.
- MASSON (P.L.), HEREMANS (J.F.). — Molecular size of  $\gamma$  A immunoglobulin from bronchial secretions. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1966, 120, 172.
- MASSON (P.L.), HEREMANS (J.F.), PRIGNOT (J.) et WAUTERS (G.). — Immune histochemical localization and bacteriologic properties of an iron binding-protein from bronchial mucus. *Thorax*, 1966, 21, 538.
- MASSON (P.L.), HEREMANS (J.F.). — Signification biologique de la lactoferrine. *Colloque International Path. Thorac.*, Lille, 1968. Hyper-sécrétion bronchique p. 83.
- MATTHEWS (L.W.), SPECTOR (S.), LEMM (J.) et POTTER (J.L.). — Studies on pulmonary secretions : II - The over-all chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis bronchiectasis and laryngectomy. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1963, 88, 199, 205.
- MAURER (H.). — Serum identical proteins tracheobronchial secretions. *Colloque International Path. Thorac.*, Lille, 1968. Hyper-sécrétion bronchique, p. 279.
- MENDES (E.), STRAUSS (A.) FERRI (R.G.), CINTRA (A.B.U.). — Immunochemical studies of the asthmatic sputum. *Acta Allergologica*, 1963, 18, 17.
- MERRILL (E.W.). — Basic problems in the viscometry of non newtonian fluids. *J. Instr. Soc. Am.*, 1955, 2, 462.
- MERKER (H.J.). — Das elektronenmikroskopische Bild der Schleimsekretion in der menschlichen Nasenhöhle und ihre Beeinflussung durch Bisolvon. *Deutsch. Med. J.*, 1967, 18, 552, 559.
- MESSER-KLINGER (W.). — Recherches expérimentales sur la physiologie de la muqueuse des voies respiratoires. *Les Bronches*, 1957, n° 1, 24, 39.

- MEYER (G.), BATTAGLINI (P.), LHERISSON (A.M.), BONNEAU et LAVAL (P.). — Immunologie des sécrétions bronchiques dans les cancers du poumon. *Compt. Rend.. Soc. Biol.* 1966. tome 160, n° 3, 590, 593.
- MIDEN (A.H.). — Bronchiolar and large alveolar ceel in Pulmonary, Phospholipid metabolism. *Science*, 1967, 158, 1 323.
- MILLER (F.W.). — Treatment of chronic pulmonary emphyseama. *Post-grad, Med.*, 1966, 39, 230.
- MILLER (C.E.) and GIACOCIO (A.). — An investigation of the movement of newtonian liquids initiated and substained by the oscillation of mechanical cilia. *Proceedings of the 5 th. U.S. National Congress of apllied Mechanics*, 1966, p. 175.
- MILLER (C.E.) and GOLDFARB (H.). — An in vitro investigation of ciliated activity. *Trans. Soc. Rheol.*, 1965, 9, pt. 1, p. 135.
- MOLINA (Cl.), AIACHE (J.M.). — Les fluidifiants de la sécrétion bronchique. *Entretien de Bichât*, 1968.
- MOLINA (Cl.), AIACHE (J.M.) et Mme PRADELLE (J.), BRUN, JOURDE (M.). — Modifications de la viscosité de l'expectoration sous l'influence des médications fluidifiantes. *Colloque International de Pathologie thoracique* de Lille, Sept. 68. Hypersécrétion bronchique, p. 289.
- MOLINA (Cl.), AIACHE (J.M.), DELAGE (J.), Mme PRADELLE (J.) et JOURDE (M.). — Fluidifications des sécrétions bronchiques dans les insuffisances respiratoires chroniques. *La Clinique*, Juin 1969. Tome LVIV, n° 656, 495, 506.
- MOLINA (Cl.), AIACHE (J.M.), Mme PRADELLE (J.) et DELAGE (J.). — Viscosimétrie des expectorations. Corrélations histologiques et intérêt thérapeutique. *J. Franc. Méd. et chir. Thorac.* (sous presse). *Soc. Pathologie respiratoire*. Séance du 11-5-1969.
- MOLINA (Cl.), Mme PRADELLE (J.). — Intérêt clinique des thérapeutiques fluidifiantes. 7<sup>e</sup> Journées d'actualités Pneumophtisiologique, Clermont-Ferrand. Nov. 1969. A paraître.
- NEUMANN (L.). — Untersuchung über die Viscositat des sputums und ihre Beziehung zum Husten, insbesondere zur Pertussis. *Arch. F. Kinderh.*, 1902, 35, 41 (Bottaci, cited by Neumann).
- NICOLAS (R.). — Sputumbefunde bei chronisher. Bronchitis. *Therap. Unschau*, 1965, 22, 344, 353.
- NICOLAS (R.). — Klinisch experimentelle, Sputumentersuchengen bei chronischer bronchitis. *Med. Thorac.*, 1964, 21, 223, 255.

- NGOC-HUYEN (Vu.), GARGET (S.), LAKAH (L.). — Hypersécrétion expérimentale du mucus bronchique chez le rat. II - Application à l'étude d'un agent dit mucolytique : la Scarboxy-méthylcystéine. *C.R. Soc. Biol.*, (Paris) 1966, *160*, 1 849, 1 851.
- OKA (S.). — A review on rheometry for biological studies. *Biorheology*, 1962, *1*, 57.
- OLITSKI (L.). — Mucus as resistance lowering substance. *Bact. Rev.*, 1948, *12*, 149.
- OSWALD (N.C.), HAROLD (J.T.), MARTIN (W.J.). — Clinical pattern in chronic bronchitis. *Lancet*, 1953, *II*, 639, 643.
- OSWALD (N.C.). — Chronic bronchitis : Factors in pathogenesis and their clinical application. *Lancet*, 1954, *I*, 271, 274.
- OSWALD (N.C.). — Mucus, in recent trends in bronchitis. 1 vol. Oswald (N.C.). Ed. Lloyd-Luke L.T.D., London, 1958.
- OUDET (P.), ROEGEL (E.), BONNER et DELAGE. — Les cancers alvéolaires primitifs du poumon. *Jr. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1963, n° 7, 759, 592.
- PALEY (Y.). — La sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie. Thèse Paris, 1946, n° 772.
- PALMER (K.N.W.). — The effect of an aerosol detergent in chronic bronchitis. *The Lancet*, 1957, *I*, 611.
- PALMER (K.N.W.). — Reduction of sputum viscosity by a water aerosol in chronic bronchitis. *The Lancet*, 1960 (Janvier), *I*, 91.
- PALMER (K.N.W.). — A New mucolytic agent by aerosol for inhalation in chronic bronchitis. *The Lancet*, 1961, *2*, 802, 804.
- PALMER (K.N.W.). — Sputum liquefiers. *Brit. J. Dis. Chest.*, 1966, *60*, 177.
- PEARSE (A.G.E.). — Histochemistry theoretical and applied. *Churchill, Ltd.*, London, 1960.
- PEDRINI (V.), LENZI (L.) et ZAMBOTTI (V.). — Isolation and identification of keratosulphate in urine of patient affected by Morquio-Ulrich Disease (27 668). *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1962, *110*, 847.
- PERRY (W.F.), BOYD (E.). — A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluids. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1941, *73*, 65, 77.
- PHAM (Q.J.), Mme PUCHELLE. — Difficultés des mesures de la viscosité des crachats. Communication faite aux 7<sup>e</sup> Journées d'actualités Pneumophysiologique, Clermont-Ferrand. Novembre 1969. (A paraître).

- PIERON (R.) et HUNGLAIS (J.C.). — Physiologie de l'expectoration. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Poumon 6 000 B 50-4, 1967.
- POISEUILLE (J.L.M.). — Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petits diamètres. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1840, 11, 961-967, 1 041-1 048.
- POLGARD (G.) and DENTON (R.). — Cystic fibrosis in adults : Studies of pulmonary fonction and some physical properties of bronchial mucus. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1962, 85, 319.
- POLICARD (A.). — Position actuelle des problèmes du mucus en physiopathologique respiratoire. *Colloque International de Pathologie thoracique*, Lille, 27, 28, 29. Sept 1968.
- POLICARD (A.), GALY (P.). — Les Bronches : Structures et mécanismes à l'état normal et à l'état pathologique. *Masson Edit.*, Paris, 1945, 1 vol., 191.
- POPPE (J.K.). — Clinical experiences with acetylcysteine as a mucolytic agent. *Dist. Chest.*, 1964, 46, 66, 69.
- POTTER (J.L.), MATTHEWS (L.W.) LEMM (J.), SPECTOR (S.). — Human Pulmonary secretions in health and diseases. *Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, 692, 697.
- POTTER (J.L.), MATTHEWS (L.W.), SPECTOR (S.) et LEMM (S.). — Studies on pulmonary secretion : II - Osmolality and the ionic environment of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis and laryngectomy. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, 96, 83.
- PUHELLE-PHAM. — Difficultés des mesures de la viscosité des crachats. Communication faite aux 7<sup>e</sup> Journées d'actualités Pneumophthysiologiques, Clermont-Ferrand. Nov. 1969. (A paraître).
- PRIGNOT (J.). — Expectoration et expectorants en pathologie respiration. *Louv. Méd.*, 1967, 86, 485.
- QUEVAUVILLIER (A.), VU NGOC HUYEN. — Hypersécrétion expérimentale du mucus bronchique chez le rat. I. - Méthode d'appréciation anatomoclinique. *Soc. Biol.*, 1966, 160, p. 1 485-48.
- QUEVAUVILLIER (A.), VU NGOC HUYEN, GARCET (S.), LAKAH (L.). — Activité des mucolytiques sur la rétention expérimentale du mucus intrabronchique chez le rat. *Thérapie*, 1967, 22, 485 - 493.
- QUEVAUVILLIER (A.). — Etude expérimentale des modificateurs de la sécrétion bronchique. Journées d'actualités Pneumophthysiologique, Clermont-Ferrand. Novembre 1969. (A paraître).
- RAMIREZ (R.J.), SCHULTZ (R.B.) and DUTTON (R.E.). — Pulmonary alveolar. Proteinosis : A New technique and rationale for treatment. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, 1963, 112, 419.

- RAMIREZ (R.J.) and CAMPBELL (G.D.). — Pulmonary alveolar proteinosis: Endobronchial treatment. *Ann. Intern. Med.*, 1965, 63, 429.
- RANDOUX (A.), BEERENS (H.), DUCHATELE (P.) et HAVEZ (R.). — Action de la neuraminidase de *Diplococcus pneumoniae* sur les glycoprotéines du mucus bronchique. *Colloque International de la pathologie respiratoire*, Lille, 27, 28, 29 Sept. 1968. Hypersécrétion bronchique, p. 239.
- RASKIN (P.). — Bronchospasm after inhalation of pancreatic-dornase. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1968, 98, n° 46, 97, 98.
- RAWLINS (G.A.). — Liquefaction of sputum for bacteriological examination. *Lancet*, 1953, II, 538, 39.
- REAS (H.W.). — The affect of Nacetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediat.*, 1963, 62, 31, 35.
- REAS (H.W.). — The use of N-acetylcysteine in the treatment of cystic fibrosis. *J. Pediat.*, 1964, 65, 542, 557.
- REGGIANI (A.), GALZIGNA (L.), GAFFURI (E.). — Azione «in vitro» delle N-acetil-L-cisteine e della chimotripsina sulla viscosità secrezione bronchiale. *Minerva Med.*, 1964, 55, 2 235.
- REGGIANI (A.), GALZIGNA (L.) and GAFFURIO (E.). — Effetia della somministrazione per via aerosolica di N-acetil-L-cisteina associata ad una tetraciclina sui caratteri fisica della secrezioni bronchiali e sui sintomi soggettivi nella bronchite cronica. *Minerva Med.*, 1963, 54, 3 608, 3 611.
- REID (L.). — Chronic bronchitis and hypersecretion of mucus. *Lectures on the scientific basis of Medecine, series, Athlone press*, London, 1958-1959, 8 235, 255.
- REID (L.). — Measurement of the bronchial mucous glands layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax*, 1960, 15, 132.
- REID (L.). — An experimental study of hypersecretion of mucus in the bronchial tree. *Brit. J. of Exp. Path.*, 1963, 44, 437, 445.
- REID (L.). — Histochemical and enzyme studies of bronchial mucus. *Med. Thorax*, 1965, 22, 61.
- REID (L.). — Mucus in respiratory disease. *Proc. Roy. Soc. Med.*, Janvier 67, 60, 78, 80.
- REID (L.). — Disturbances in the pattern of secretion of bronchial mucous glands in Cystic fibrosis. *Ed. Porter (R.) and O'Connor (M.). J. et A. Churchill*, London, p. 45.

- REID (L.) and LAMB (D.). — Histochemistry, autoradiography tissue culture and biochemical analysis in the study of bronchial epithelial glycoproteins. *Colloque International Path. Thorac.*, Lille, sept, 1968. Hypersécrétion bronchique, p. 11.
- RESTREPO (G.L.) and HEARD (B.E.). — Mucous gland enlargement in chronic bronchitis : Extent of enlargement in the tracheobronchial tree. *Thorax*, 1963, 18, 334.
- RHODIN (J.). — Tractus épithélial respiratoire. Son ultrastructure et sa fonction. *Les bronches*, 1967, N° 1.
- RIVERA (J.A.). — Cilia, ciliated epithelium and ciliary activity. *Pergamon Press*, London, 1962.
- ROBERTSON (W.V.), ROPES (M.W.) and BAUER (W.). — Mucinase bacterial enzyme which hydrolyse synovial fluid mucin and other mucins. *J. Biol. Chem.*, 1940 (march), 133, 261, 276.
- ROBERTSON (W.V.), ROPES (N.W.) and BEAUER (W.). — Degradation of mucins and polysaccharids by ascorbic acid and hydrogen peroxide. *Biochem. J.*, 1941 (sept.), 35, 903, 908.
- ROBINSON (W.), WOOLLEY (P.B.), ALTOUNYAN (R.E.C.). — Reduction of sputum viscosity in chronic bronchitis. *Lancet*, 1958, ii, 819.
- ROSSEN (R.D.), BUTLER (W.T.), VANNIER (W.E.), DOUGLAS (R.G.) et STEINBERG (A.G.). — The sedimentation and antigenic properties of proteins in nasal and other external secretions. *J. Imm.*, 1966, 97, 925.
- ROUSSEL (Ph.). — Contribution à l'étude du mucus bronchique. *Thèse méd*, Lille, 1964, n° 119.
- ROUSSEL (P.), DEGAND (P.), RANDOUX (P.), MOSCHETTO (Y.), HERMIER (M.), HAVEZ (R.). — Les glycoprotéines acides de l'expectoration de mucoviscidose. *Colloque International de Path. Resp.*, Lille, 1968. Hypersecretion bronchique, p. 155.
- RYLANDER (R.). — Pulmonary defence mechanisms to airborne bacteria. *Acta. Physiol. Scand.*, 1968, suppl. 306, p. 1, 89.
- RYLANDER (R.). — Transport de mucus des poumons, influence de l'empoussiérage, de l'anhydride sulfureux, et de la fumée de cigarette. *Colloque International de Pathologie thoracique*, Lille, 1968. Hyper-sécrétion bronchique, p. 205.
- SABATH (L. D.), SASAHARA (A. A.) and BURLESON (V. A.). — Evaluation of a new mucolytic agent. *Dist. Chest.*, 1965, 50, 47, 57
- SADOUL (P.), THIEBAUT (E.), PHAM (Q. T.), BENIS (A. M.). — Etude de la viscosité des crachats par un viscomètre rotatif côneplaque. *Bull. Physio-Path. Resp.*, 1969, 5, 107, 123.

- SALOMON (A.), HERCHFUS (J.A.) et SEGAL (M.S.). — Aerosol of pancreatic dornase in bronchopulmonary disease. *Ann. Allergy*, 1954, 12, 71, 79.
- SALVATO (P.). — Studio istomorfologico e istochimico della mucosa bronchiale. *Minerva Med.*, 1958, 49, p. 2868, 1877.
- SAMSON (P.C.) and DUGAN (D.J.). — Tracheobronchial toilet in infant and adult. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1963, 106, 680.
- SCHERR (G.H.). — The role mucus in enhancing the infectious process. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1963, 106, 680.
- SCOTT (J.E.) in WHISTLER (R.L.) Ed. — Methods in carbohydrate chemistry. Vol. 5, *Academic Press*, New York, 1965, p. 38.
- SEIFRITZ (W.). — An elastic value of protoplasm ; with further observations on the viscosity of protoplasm. *Brit. J. Exp. Biol.*, 1924, 2, 1.
- SHEFFNER (A.L.). — The in vitro reduction in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent N-acetyl-L-cysteine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1963, 106, 298.
- SMITH (E.L.) and HILL (R.L.). — Leucine aminopeptidase, in the enzymes. Ed. 2, *Academic Press*, New York, 1960, Chapter 3.
- SMITH (J.B.). — Interference with tryptic digestion by sputum from asthmatic patients. *Amer. Rev. Tub. Resp. Dis.*, 1963, 88, 858.
- SPICER (S.S.) and WARREN (L.). — The histochemistry of sialomucins. *J. Histochem. Cytochem.* 1960, 8, 135, 137.
- SPICER (S.S.). — Diamine methods for mucosubstances. *J. Histochem. Cytochem.*, 1965, 13, 211, 234.
- SPEICHER (H.). — Klinisch experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Sekretolyticums « Bisolvon » im H.N.O.. *Bereich. Med. Welt.*, 1966, 1765, 1768.
- SPIER (R.), WITEBSKY (E.), PAINE (J.R.). — Aerosolized pancreatic dornase and antibiotics in pulmonary infections : use in patients with post-operative and non-operative infections. *J.A.M.A.*, 61, 178, 878, 886.
- SPRINGER (G.F.). — Über fucosehaltige mucine vorwiegend entodermalen Ursprungs mit Blutgruppen und anderen biologischen, einschlagigen. *Wien. Klin. Wochschr.*, 1955, 33, 347, 354.
- SHEFFNER (A.L.), HEDLER (E.M.), JACOBS (L.W.) SARETT (H.P.). — The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1964, 90, 721, 729.

- SHEFFNER (A.L.). — The mucolytic activity, mechanism of action and metabolism of acetylcysteine. *Pharmacotherapeutica*, 1965, 1, 47, 73.
- SIMON (S.W.), HARMON (G.A.). — A comparison of various expectorant drugs employing a new method for determining sputum viscosity. *J. Allergy*, 1961, 32, 493.
- SKANGE (B.) and SUNDBLAND (L.). — Oxidative breakdown of hyaluronic and chondroitin sulfuric Acid. *Acta. Physiol. Scand.*, 1943 (Aug.), 6, 37, 51.
- SLEIGH (M.A.). — Some aspects of the comparative physiology of cilia. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1966, 93, (supplément p. 16).
- SLUTZKER (B.) and PERRYMAN (P.H.). — Pulmonary alveolar proteinosis; response to nebulized enzyme therapy. *Arch. Intern. Med.*, (Chicago), 1962, 109, 82.
- SMEJKAL (V.). — Mukolytický ucinek N-acetyl-l cyteinu na sekret dyšacích cest in vitro. *Cs. Pediatr.*, 1966, 21, 1093, 1096.
- STANFIELD (J. P.). — Use of « Chymoral » in mucoviscidosis. *Brit. Med. J.*, 1, 727, 728.
- STARAGE (G.), NOFERI (A.), SPADA (U.), DI TOMMASI (M.). — Effetti del prednisolone sul polmone di ratto dopo disepitelizzazione bronchiale sperimentalmente indotta. *Gazz. Med. Ital.*, Février 1963, Vol. 122, n° 2, p. 39, 42.
- STARLING (S. G.). — Mechanical properties of matter. *Mac Millan and Co. Ltd.*, London, 1947, p. 197.
- STRESEMANN (F.). — Sputum viscositat Messungen : Problematik und Fehlerquellen. *Klin. Wschr.*, 1964, 42, 1 165.
- SWIFT (H.). — Cytochemical technics for nucleic in : the Nucleic Acids II S1 New York : *Academic Press*, 1955.
- TAPPAN (V.) and ZALAR (V.). — The pathophysiology of bronchial mucus. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1963, 196, 722.
- TAUB (S.J.). — Chymotrypsin therapy of bronchial asthma, 1960, 7, 257.
- THOMPSON (H.T.), PRYOR (W.J.) and HILL (J.). — Bronchial lavage in the treatment of obstructive lung disease. *Thorax*, 1966, 21, 557.
- TUFT (L.), LEVIN (N.M.). — Studies of the expectorant action of iodides. *Amer. Sci.*, 1942, 203, 717.

- TURIAF (J.), BASSET (G.), BASSET (F.). — Action des cortisoniques sur la sécrétion du mucus bronchique dans l'asthme. *J. Fr. Méd. et Chirur. Thor.*, 1963, 17, n° 3, p. 313.
- UNGER (L.), UNGER (A.H.). — Use of tryptar (trypsin) in bronchial asthma and other respiratory conditions. *Ann. Allergy*, 1953, 11, 494.
- UNGER (L.), UNGER (A.H.). — Trypsin inhalations in respiratory conditions with thick sputum. *J. Amer. Med. Ass.*, 1953, 152, 1 109, 1 113.
- URIEL (J.), SCHEIDEGGER (J.J.). — Elecphorèse en gelose et coloration des constituants. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1955, 37, 165, 168.
- URSCHEL (H.C.), PAULSON (D.L.) and SHAN (R.R.). — Mucoïd impaction of the bronchi. *Ann. Thorac. Surg.*, 1966, 2, 1.
- VARE (V.T.). — Erfahrungen über die Tensionmetrie und die viskosimetrie des Sputums. *Ther. Umsch.*, 1965, 22, 355.
- VIDAL (J.), PAGE (A.), MICHEL (F.B.), BALDET (P.). — Etude histopathologique de certaines dyscrinies bronchitiques. *Colloque International de Pathol. Resp.*, Lille 1968. Hypersécrétion bronchique, p. 69.
- VOISIN (C.), MACQUET (V.), WALLAERT (C.), WATTEL (F.). — Variations des glycopeptides neutres, carboxyliques et sulfates dans différents états d'hypersécrétion bronchique. *Etude clinique. Colloque International de Path. Thorac.*, Lille 68.
- VON HAYEK (H.). — The human Lung. *Hafner Publishing Co*, New York, 1960, 62.
- VU NGOC HUYEN, GARCET (S.), LAKAH (L.). — Hypersécrétion expérimentale du mucus bronchique chez le rat. II. Application à l'étude d'un agent dit mucolytique : la S. Carboxy-méthylcystéine. *C.R. Soc. Biol.*, 1966, 160, n° 10, 1 849.
- WALDRON-EDWARD (D.) and SKORYNA (S.C.). — The mucolytic activity of amides ; A new approach to mucus dispersion. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1966, 94, 1 249, 1 256.
- WARFINGE (L.E.). — Electrophorèse de papier de l'expectoration dans les carcinomes bronchiques. *Acta. Méd. Scand.*, 1955, 153, 49.
- WARREN (L.) and SPICER (S.S.). — Biochemical and histochemical identification of sialic acid containing mucins of rodent vagina and salivary glands. *J. Histochem.-cytochem.*, 1961, 9, 400, 408.
- WARREMBOURG (H.), HAVEZ (R.), SEZILLE (G.), SCHERPEREEL (P.), ROUSSEL (P.) et DEGAND (P.). — Les lipides de l'expectoration, isolement et caractérisation du surfactant pulmonaire dans l'expectoration. *Colloque International Path. Thorac.*, Lille 1968. Hypersécrétion bronchique, p. 181.

- WEBB (R.W). — Clinical evaluation of a new mucolytic agent, acetyl cysteine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1962, 44, 330.
- WELLS (R.E.) Jr., DENTON (R.), MERILL (E.W). — Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. *J. Lab. Clin. Med.*, 1961, 57, 646, 655.
- WERNER (I.). — Studies on glycoproteins from mucous epithelium and epithelial secretions. *Acta. Soc. Med. Upsaliensis*, 1963, 58, 1.
- WHITE (J.C.), ELMES (P.C.). — Fibres of human sodium desoxyribonucleate and nucleoprotein studies in polarized light by a simple method. *Nature*, Lond., 1952, 169, 151.
- WHITE (J.C.), ELMES (P.C.), WALSH (A.). — Fibrous proteins of pathological bronchial secretions studied by optical and electron microscopy : desoxyribonucleoprotein and mucoprotein in bronchial secretions. *J. Pathol. Bact.*, 1954, 67, 105.
- WHITE (J.C.) and ELMES (P.C.). — The rheological problem in chronic bronchitis Further studies on the constituent mucoprotein and nucleoprotein. *Rheol. Acta.*, 1958, 1, 96.
- WHITE (J.C.), ELMES (P.C.). — Some rheological properties of bronchial mucus and mucoprotein in Flow Properties of Blood and other biological Systems. *Pergamon Press*, Oxford, England, 1960, p. 259.
- WHITEHOUSE (M.W) et BOSTOM (M.). — Studies on the action of some anti inflammatory agents in inhibiting the biosynthesis of mucopolysaccharidsulfates. *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, 135.
- YOMASI (T.B.), TAN (E.M.), SOLOMON (A.) et PRENDERGAST (R.A.). — Characteristics of an immune system common to certain external secretion. *Exp. Med.*, 1965, 121, 101.
- WEISSENBERG (K.). — The rheogoniometer, in Flow Properties of Blood and other biological systems. *Pergamon Press*, Oxford, England, 1960, 387, 388.
-

# TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                            | Pages |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION .....                                                                                         | 19    |
| <i>Première partie. — ETUDE DE L'EXPECTORATION.</i>                                                        |       |
| I. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE .....                                                                            | 23    |
| II. — RAPPEL BIOCHIMIQUE .....                                                                             | 27    |
| III. — RAPPEL HISTOLOGIQUE .....                                                                           | 31    |
| <i>Deuxième partie. — RHEOLOGIE DE L'EXPECTORATION.</i>                                                    |       |
| I. — RAPPEL RHEOLOGIQUE .....                                                                              | 37    |
| II. — DEFINITION RHEOLOGIQUE DE L'EXPECTO-<br>RATION .....                                                 | 51    |
| III. — MESURE DES PROPRIETES RHEOLOGIQUES<br>DE L'EXPECTORATION : Historique, Matériel et<br>Méthode ..... | 52    |
| <i>Troisième partie. — ETUDE PERSONNELLE.</i>                                                              |       |
| I. — NOTRE METHODE D'ETUDE .....                                                                           | 71    |
| II. — LES THERAPEUTIQUES MODIFIANT L'EXPEC-<br>TORATION .....                                              | 83    |
| <i>Quatrième partie. — RESULTATS.</i>                                                                      |       |
| I. — LES COURBES VISCOSIMETRIQUES .....                                                                    | 94    |
| II. — CORRELATIONS HISTOLOGIQUES .....                                                                     | 105   |
| III. — RESULTATS SELON LES THERAPEUTIQUES<br>EMPLOYEES .....                                               | 111   |
| IV. — RESULTATS SELON LES INDICATIONS .....                                                                | 113   |
| V. — ESSAI STATISTIQUE .....                                                                               | 113   |
| CONCLUSION .....                                                                                           | 117   |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                        | 121   |



